
Aus der
Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Karl Walter Jauch

Langzeitüberleben nach Resektion pulmonaler Metastasen
bei Patienten mit kolorektalen Tumoren

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nikolaos Kalaitzis
aus Serres, Griechenland

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Hauke Winter

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Mussack
Priv. Doz. Dr. med. Stefan Böck

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Georgios Meimarakis

Dekan: Prof.Dr.med.Dr.h.c. Maximilian Reiser,FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09.01.2014

Inhalt

1. Einleitung	6
1.1 Kolorektale Tumore	6
1.2 Metastasen	7
1.3 Historischer Überblick und Bedeutung der Lungenmetastasenresektion	8
1.4 Fragestellung	9
2. Patienten und Methodik	11
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Datenerhebung	11
2.2 Patientenspezifische Charakteristika	13
2.2.1 Alter und Geschlecht	13
2.2.2 ASA – Klassifikation	13
2.3 Primärtumorspezifische Charakteristika	14
2.3.1 UICC –Stadien 2009	15
2.3.2 Lokalisation des Primärtumors	16
2.3.3 Tumorfrees Intervall	18
2.3.4 Radikalität des Lungeneingriffs	18
2.4 Bildgebung	19
2.5 Operationstechnik der Lungenoperation	20
2.5.1 Operativer Zugang	20
2.5.2 Resektionsverfahren an der Lunge	21
2.6 Lymphadenektomie	22
2.7 Metastasenspezifische Charakteristika	24
2.8 Tumormarker	24
2.9 Neoadjuvante und adjuvante Maßnahmen	25
2.10 Statistische Auswertung	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Lokalisation des Primärtumors	28
3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung	30

3.3	ASA - Klassifikation	31
3.4	Begleitende Tumore	31
3.5	Primärtumorcharakteristika	32
3.5.1	Das tumorfreie Intervall	32
3.5.2	Präoperative Tumormarker	33
3.5.3	Adjuvante und neoadjuvante Therapie	33
3.6	Durchgeführte Metastasenoperationen	34
3.6.1	Operationsdauer und stationärer Krankenhausaufenthalt	34
3.6.2	Radikalität des Eingriffs	35
3.6.3	Operationsverfahren	35
3.6.4	Operationserweiterung	37
3.6.5	Thorakale Lymphadenektomie	37
3.6.5.1	Diagnostik thorakaler Lymphknoten	37
3.7	Morbidität, Letalität und Revisionen	40
3.7.1	Einfluss des Operationsverfahrens auf die Morbidität	40
3.7.2	Einfluss der mediastinalen/hilären Lymphadenektomie auf die Morbidität	41
3.8	Metastasencharakteristika	42
3.8.1	Metastasenanzahl	42
3.8.2	Metastasendurchmesser	43
3.8.3	Lokalisation der Metastasen (uni- vs. bilateral)	44
3.8.4	Auftreten der Metastasen (synchron vs. metachron)	44
3.8.5	Mehrfachresektionen	45
3.9	Einfluss von Alter, Geschlecht und ASA-Stadium auf das Überleben im Gesamtkollektiv	46
3.10	Einflussgrößen des Primärtumors auf das Überleben im Gesamtkollektiv	47
3.10.1	Einfluss des pTNM auf das Überleben	47
3.10.2	Einfluss der Lokalisation des Primärtumors auf das Überleben	50
3.10.3	Einfluss des tumorfreien Intervalls auf das Überleben	52
3.10.4	Einfluss des präoperativen Tumormarkers CEA auf das Überleben	53
3.10.5	Einfluss der adjuvanten Therapie auf das Überleben	54
3.11	Einfluss operationsspezifischer Parameter auf das Überleben im Gesamtkollektiv	54
3.11.1	Einfluss der Radikalität des Eingriffs und der Pleurainfiltration auf das Überleben	54
3.11.2	Einfluss des Operationsverfahrens auf das Überleben	57
3.11.3	Einfluss der Lymphadenektomie auf das Überleben	57
3.11.4	Einfluss positiver thorakaler Lymphknoten auf das Überleben	58

3.11.5	Einfluss von Metastasenanzahl, -größe und -lokalisation sowie des zeitlichen Auftretens der Metastasen auf das Überleben	60
3.11.6	Einfluss von Mehrfachresektionen auf das Überleben	61
3.12	Univariate Analyse der Prognoseparameter auf das Überleben	62
3.13	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben	64
3.14	Ergebnisse der univariaten Analyse zum Einfluss der Prognoseparameter auf das Überleben nach kurativer Resektion (R0)	65
3.15	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben nach kurativer Resektion (R0)	67
4.	<i>Diskussion</i>	68
5.	<i>Zusammenfassung</i>	78
6.	<i>Literaturverzeichnis</i>	80
7.	<i>Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen</i>	85
7.1	Tabellen	85
7.2	Abbildungen	87
7.3.	Abkürzungsverzeichnis	88
7.4.	Anhang 1: TNM-Klassifikation	89
7.4.1	pT-Stadien (Tumorausbreitung)	89
7.4.2	pN-Stadien (Nodalstatus)	90
7.4.3	pM-Stadien (Fernmetastasierung)	90
7.4.4	G-Stadien (histologischer Differenzierungsgrad)	91
8.	<i>Lebenslauf</i>	<i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>

1. Einleitung

1.1 *Kolorektale Tumore*

Den statistischen Auswertungen des Robert Koch-Instituts und der deutschen Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister zufolge war im Jahre 2004 Darmkrebs bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste Krebserkrankung. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland wird für Männer auf über 37.000 und für Frauen auf etwa 36.000 geschätzt. Das mittlere Erkrankungsalter beim Mann liegt bei 69 Jahren, bei Frauen bei 75 Jahren [2].

Die überwiegende Anzahl der kolorektalen Karzinome sind als sporadische Erkrankungen anzusehen. Weniger häufig weisen kolorektale Karzinome eine familiäre Belastung auf. In den seltensten Fällen kommen sie als genetisch determinierte Karzinome im Rahmen hereditärer Syndrome, wie bei dem HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) und der familiären adenomatösen Polypose und deren Varianten vor [3].

Verschiedene Erkrankungen werden mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome assoziiert. Dazu zählen die Colitis ulcerosa, der M. Crohn des Dickdarms und weitere chronische Darmerkrankungen wie die Strahlenkolitis und Schistosomiasis intestinalis. Auch nach länger bestehenden Ureterosigmoidostomien werden gehäuft Kolonkarzinome beobachtet.

Knapp 55 % aller kolorektalen Karzinome finden sich im Rektum [4]. Ein Karzinom wird auch dann noch als Rektumkarzinom bezeichnet, wenn die Tumormasse zwar im Sigma lokalisiert ist, der Unterrand aber in das Rektum hineinreicht.

1.2 Metastasen

Folgende Metastasierungswege sind beim kolorektalen Karzinom beschrieben:

-*Per continuitatem* in das angrenzende perikolische-perirektale Fettgewebe. Zu diesem Metastasierungsweg gehört auch die kavitäre Metastasierung ins Peritoneum, vor allem im Bereich der Excavatio rectouterina (Frau) bzw. rectovesicalis (Mann).

-*Lymphogene Metastasierung* in die parakolischen, paraaortalen sowie, beim Rektumkarzinom des unteren Drittels, in die inguinale Lymphknoten.

-*Hämatogene Metastasierung*: Üblicherweise über die Pfortader zunächst in die Leber, von dort aus in die Lungen und andere Organe. Tiefsitzende Rektumkarzinome können über die V. cava auch direkt in die Lungen metastasieren.

Am häufigsten treten Metastasen in der Leber und der Lunge auf [5].

1.3 Historischer Überblick und Bedeutung der Lungenmetastasenresektion

Die erste Resektion einer pulmonalen Thoraxwandmetastase wurde 1882 bei einem metastasierten Rippensarkom durchgeführt [6]. Die erste eigenständige pulmonale Metastasenresektion wurde von Divis 1926 beschrieben [7]. Barney und Churchill dokumentierten 1939 die erste erfolgreiche Lobektomie bei einem metastasierten Nierenkarzinom nach Versagen der Chemotherapie [8]. Die erste Fallserie bestand aus 24 Patienten und wurde 1947 vom Alexander und Haight [24] publiziert. Zehn Patienten unterzogen sich hierbei einer Pneumonektomie und zwölf einer Lobektomie. Bis Mitte der sechziger Jahre, wurde die Resektion pulmonaler Metastasen nicht standardmäßig bei hochselektionierten Patienten durchgeführt. Seit den Siebziger Jahren wurde die Indikation zur Resektion pulmonaler Metastasen solider Tumore zunehmend großzügiger aufgrund verbesserter Operationstechnik und verbesserter perioperativer Versorgung gestellt [25].

Erste Berichte über die erfolgreiche chirurgische Behandlung von Patienten mit pulmonalen Metastasen bei primärem kolorektalem Karzinom werden 1944 von Blalock berichtet [9]. Durch die Weiterentwicklungen im Bereich der Operationstechnik, der Anästhesie und der Intensivmedizin ist die Lungenmetastasenentfernung eine sichere und etablierte Therapieoption bei der Behandlung metastasierter kolorektaler Karzinome geworden.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, daß Patienten nach erfolgreicher radikaler (R0) Resektion pulmonaler Metastasen eines kolorektalen Karzinoms eine bessere Prognose haben [10 - 11]. Die Bedeutung der Lymphknotendissektion bleibt indes bis heute unklar. Während die systematische mediastinale und hiläre Lymphadenektomie fester Bestandteil der operativen Behandlung des Bronchialkarzinoms ist und mit einem längeren Überleben assoziiert wird [12], bleibt der Einfluss der Lymphadenektomie im Rahmen der Lungenmetastasenchirurgie unklar. Bis dato gibt es einzelne Berichte darüber, daß Patienten, bei denen eine

EINLEITUNG

Infiltration mediastinaler oder hilärer Lymphknoten nachgewiesen werden konnte eine schlechtere Prognose aufwiesen als Patienten die keinen Befall mediastinaler oder hilärer Lymphknoten hatten. Aus diesem Grund wird in wenigen thoraxchirurgischen Zentren eine radikale Lymphadenektomie oder zumindest eine gezielte Lymphknotenbiopsie (Lymphknotensampling) bei PET-positiven Lymphknoten befürwortet [13 - 16].

Auch wenn in den bisherigen Studien ein Vorteil durch die chirurgische Sanierung pulmonaler Metastasen gezeigt werden konnte, sind die meisten Fallserien nur klein und Prognosefaktoren im Rahmen der Studien heterogen. Insbesondere ist die Bedeutung befallener mediastinaler/hilärer Lymphknoten bislang unklar und wurde nur in sehr wenigen Studien beachtet.

1.4 Fragestellung

In einer retrospektiven Studie wurden die Kurz- und Langzeitergebnisse nach Resektion kolorektaler Lungenmetastasen im Zeitraum vom 26.09.1978 bis 01.01.2007 untersucht. Dabei sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Mit welcher Morbidität ist die Resektion pulmonaler Metastasen kolorektaler Karzinome verbunden?
2. Lassen sich Prognosefaktoren für das Überleben der Patienten nach pulmonaler Metastasenresektion definieren?

Welche Bedeutung hat die systematische Entfernung mediastinaler/hilärer Lymphknotenmetastasen?

- Haben tumorinfiltrierte mediastinale und/oder hiläre LK einen Einfluss auf das Überleben?
- Hat die LK-Verteilung einen Einfluss auf das Überleben?
- Leben Patienten nach LK-Dissektion länger?
- Haben Patienten nach systematischer mediastinaler/hilärer LK-Dissektion mehr Komplikationen?

3. Kann das kolorektale Karzinom in Bezug auf die pulmonale Metastasierung als einheitliche Tumorentität betrachtet werden oder finden sich Unterschiede in dem Überleben in Abhängigkeit von der Lage des Primärtumors (Kolon und obere 2/3 des Rektums - portaler Abfluss versus unteres Rektum - iliakaler/cavalier Abfluss?)
4. Wie hoch ist die Sensitivität und Spezifität des Nachweises von mediastinalen/hilären LK im CT?

2. Patienten und Methodik

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Datenerhebung

Die Grundlage dieser Studie bildete ein Kollektiv von 171 Patienten, die sich im Zeitraum zwischen 26.09.1978 und 01.01.2007 in der Chirurgischen Klinik der Universität München einer Resektion von pulmonalen Metastasen eines kolorektalen Primärtumors unterzogen.

Nur Patienten, bei denen ein lokoregionäres Rezidiv des Primärtumors ausgeschlossen werden konnte, und bei denen kein Anhalt für weitere disseminierte extrathorakale Metastasen bestand, wurden in die retrospektive Studie eingeschlossen. Darüber hinaus mußte histopathologisch das Vorliegen eines primären Bronchialkarzinoms ausgeschlossen werden und der Nachweis einer Metastase eines kolorektalen Karzinoms vorliegen.

Alle Patienten, bei denen im Rahmen der histopathologischen Auswertung eine abweichende Histologie festgestellt wurde (Sitz des Primärtumors nicht kolorektal, primäres Lungenkarzinom, kein Malignitätsnachweis), wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Zur systematischen Erfassung aller relevanten Patientendaten wurde eine Datenbank gepflegt (FileMaker Pro, zuletzt Version 6). Dafür wurden folgende Datenquellen verwandt: Patientenakten, mikroverfilmte Dokumente des Zentralarchivs im Klinikum Großhadern, Daten des Münchner Tumorregisters (TRM) des Tumorzentrums Münchens (TzM), und Informationen der behandelnden Hausärzte die angeschrieben und telefonisch befragt wurden.

Im Einzelnen wurden im Rahmen der systematischen Erfassung folgende Daten aufgenommen:

1. Alter und Geschlecht
2. ASA-Klassifikation
3. pTNM-Klassifikation
4. G-Stadium des Primärtumors
5. Lokalisation des Primärtumors
6. Tumorfreies Intervall
7. Operativer Zugang
8. Radikalität des Eingriffs
9. Resektionsverfahren an der Lunge
10. Histologische Auswertung der mediastinalen und hilären Lymphknoten
11. Anzahl und Durchmesser der resezierten Lungenmetastasen
12. Präoperativer Wert des CEA
13. Neoadjuvante und adjuvante Maßnahmen
14. Komplikationen

Im Rahmen der Nachsorge wurden Angaben zu einem eventuellen Tumorprogress, Rezidivoperationen, durchgeführte adjuvante Therapien oder das Versterben aufgenommen. Im Falle eines Ablebens wurde die Todesursache festgehalten.

2.2 *Patientenspezifische Charakteristika*

2.2.1 Alter und Geschlecht

Ältere Menschen bilden eine sehr heterogene Gruppe. Einige sind in einem sehr guten Gesundheitszustand und wiederum andere leiden unter einer Reihe von Komorbiditäten und müssen mehrere Medikamente einnehmen. Diese Verhältnisse und nicht das chronologische Alter beeinflussen die Toleranz gegen die Tumorthherapie. Bei älteren Patienten ist die Wahrung der Unabhängigkeit und die Lebensqualität wichtiger als das krankheitsfreie Überleben und die Verlängerung des Lebens [17].

Wenn man die Geschlechter vergleicht stellt man fest, daß Frauen länger als Männer leben und vor allem im hohen Alter stärker von gesundheitlichen Einbußen betroffen sind. Die Auswirkungen des Alters und des Geschlechtes auf das Überleben wurden aufgrund dessen differenziert untersucht.

2.2.2 ASA – Klassifikation

Die Evaluierung des perioperativen Risikos stellt für die Planung eines chirurgischen Eingriffs eine besondere Herausforderung an den Anästhesisten und den Operateur dar. Standardmäßig erfolgte in der Chirurgischen Klinik die Erhebung der ASA–Klassifikation (American Society of Anaesthesiologists) [18]. Die heutige ASA – Klassifikation unterteilt Patienten subjektiv in 5 Untergruppen (Tab. 1). Da die körperliche Konstitution des Patienten einen wichtigen Voraussageparameter darstellt, korreliert die ASA–Einteilung zu einem gewissen Maße mit dem postoperativen Verlauf [19]. Parameter wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Art des Eingriffes, Erfahrung des Anästhesisten oder Chirurgen oder OP-Vorbereitung werden dabei nicht berücksichtigt.

ASA	Physischer Status
I	Gesunde Patienten, keine Begleiterkrankungen
II	Patienten mit leichten, gut eingestellten Krankheiten, welche die alltäglichen Aktivitäten nicht einschränken (beispielsweise gut eingestellte Hypertonie, Asthma bronchiale ohne Dauertherapie)
III	Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung
IV	Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung mit ständiger Lebensbedrohung
V	Moribunde Patienten, deren Tod mit oder ohne Eingriff innerhalb von 24 Stunden eintreten kann

Tab. 1: Einteilung gemäß der ASA-Klassifikation [19]

2.3 Primärtumorspezifische Charakteristika

Erhoben wurde die Lokalisation des Primärtumors, das Datum der Primärtumor-Operation, die Radikalität der Tumoroperation (R0/R1/R2), die histologische Typisierung, das TNM-Stadium des jeweiligen Tumors gemäß den UICC - Richtlinien (Union international centre le cancer) von 2009 und das Tumorgrading G (Differenzierungsgrad) nach Vorgaben der WHO [20] (s. Anhang 1: TNM-Klassifikation).

2.3.1 UICC –Stadien 2009

Stadium	Tumorausbreitung	Nodalstatus	Fernmetastasierung
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1,T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3,T4a	N1	M0
	T2,T3	N2a	M0
	T1,T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3,T4a	N2b	M0
	T4b	N1,N2	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b

Tab. 2: UICC-Stadium Einteilung von 2009

2.3.2 Lokalisation des Primärtumors

Die Primärtumore wurden gemäß ihrer Lokalisation wie folgt aufgeteilt (Abb. 1):

- 1) Zökum (Blinddarm) mit Appendix vermiformis (Wurmfortsatz).
- 2) Kolon ascendens (aufsteigendes Kolon)
- 3) Kolon transversum (Querkolon)
- 4) Kolon descendens (absteigendes Kolon)
- 5) Kolon sigmoideum und
- 6) Rektum (oberes 1/3)
- 7) Rektum (untere 2/3)

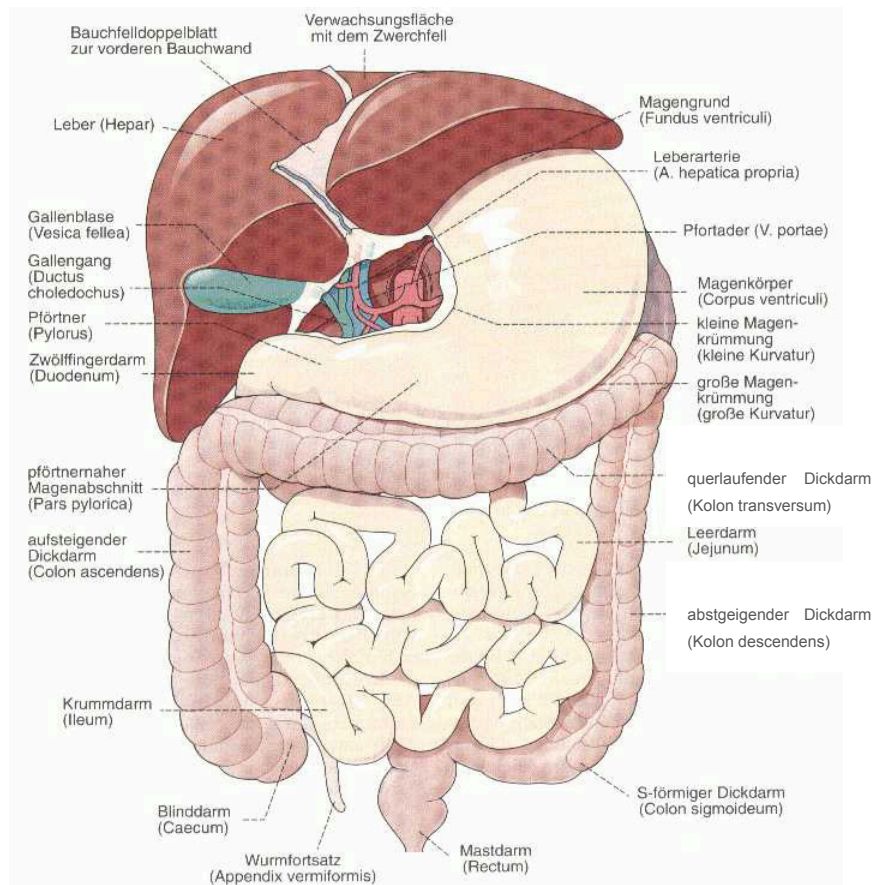


Abb. 1: Anatomie des Dickdarms [1]

PATIENTEN UND METHODIK

Bei der Ermittlung von potentiellen Prognosefaktoren wird das kolorektale Karzinom in der Regel als eine einheitliche Tumorentität betrachtet, obwohl das untere und mittlere Rektumkarzinom im Gegensatz zum Kolon- und oberen Rektumkarzinom unterschiedliche Drainagewege aufweist. Das tiefe Rektumkarzinom besitzt neben der portalen venösen Drainage auch eine Drainage über die Venae haemorrhoidales inferiores und die Vena iliaca interna unter Umgehung der Leber direkt in die Vena cava inferior (Abb. 2).

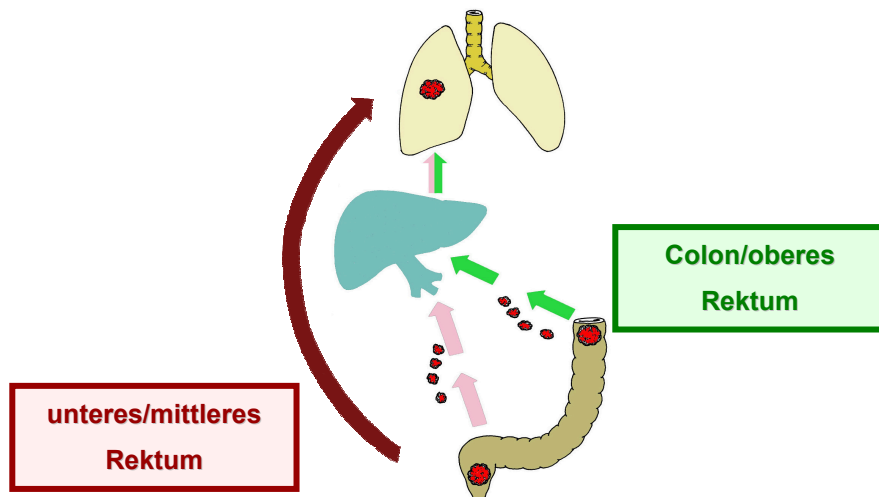


Abb. 2: Drainagewege des Kolon- und Rektumkarzinoms

Daher wurde das Rektumkarzinom entsprechend der UICC-Einteilung von 2003 [20] gemäß des Abstands vom distalen Rand bis zur Anokutanlinie in drei Gruppen unterteilt:

≥12 – <16 cm: oberes Drittel

≥6 – <12 cm : mittleres Drittel

>0 – <6 cm: unteres Drittel

Um einen möglichen prognosedeterminierenden Einfluss der Lage des Primärtumors zu untersuchen, differenzierten wir alle Patienten mit pulmonalen Metastasen in solche mit einem Tumor im Bereich des Kolons oder oberen Rektumdrittels und solche mit einem Tumor in den unteren 2/3 des Rektums. Auf der Basis der unterschiedlichen Drainagewege des Primärtumors, bildeten wir 2 Gruppen:

- 1) Kolon und oberes Rektum (Gruppe I)
- 2) mittleres/unteres-Rektum (Gruppe II)

2.3.3 Tumorfreies Intervall

Als tumorfreies Intervall (TFI), wurde der Zeitraum zwischen dem Datum der Primärtumor-Operation und dem erstmaligen Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Metastase definiert.

2.3.4 Radikalität des Lungeneingriffs

Die Radikalität der Metastasenresektion wurde auf dem Boden des intraoperativen und des histopathologischen Befundes wie folgt definiert:

- R0: Kein Residualtumor
- R1: nur mikroskopischer Residualtumor
- R2 Makroskopischer Residualtumor
- Rx: unbestimmt

Außerdem wurden eine Pleurainfiltration sowie eine Lymphangiosis carcinomatosa festgehalten.

2.4 Bildgebung

Die Computertomographie ist das Standardverfahren für den Nachweis kleiner pulmonalen Metastasen in den Frühstadien der Metastasierung [21]. Nichtsdestotrotz können der computertomographischen Diagnostik kleine pulmonale Metastasen oder mediastinale Lymphknotenmetastasen entgehen [22]. Bei der Diagnose von Lokalrezidiven ist jedoch eine computertomographische Differenzierung zwischen postoperativen Veränderungen und Rezidiv schwierig. In solchen Fällen wurde im Klinikum Großhadern seit 2003 zusätzlich ein PET/CT durchgeführt.

Scheinbar kleine Lymphknoten können Metastasen beherbergen, während vergrößerte Lymphknoten oft mit einer Pneumonie assoziiert sind.

2.5 Operationstechnik der Lungenoperation

Dokumentiert wurden neben dem Resektionsverfahren, das Operationsdatum, die Operationsdauer und eventuelle Operationserweiterungen. Außerdem wurde ermittelt, ob es sich bei dem Eingriff um die primäre pulmonale Metastasenresektion, ein Rezidiv oder erneut aufgetretene pulmonale Metastasen handelt.

2.5.1 Operativer Zugang

Die anterolaterale Thorakotomie wurde als Standardzugang zur Lungenmetastasenentfernung angewandt. Sie bietet einen guten Zugang zu allen Bereichen der Lunge und zu den mediastinalen und hilären LK. Die anterolaterale Thorakotomie geht mit einem geringen Muskeltrauma einher, da bei dieser Schnittführung der Musculus latissimus dorsi geschont wird (siehe Abb. 3).

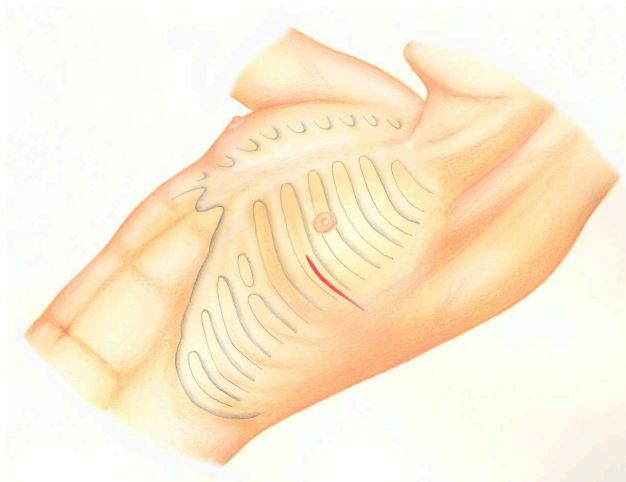


Abb. 3: Schnittführung bei anterolateraler Thorakotomie

Komplikationen:

Die folgenden postoperative Komplikationen wurden erfaßt: 1) Nachbeatmung über 12h, 2) Hb-wirksame Nachblutung, 3) Atelektase, die einer Intervention im Sinne einer bronchoskopischen Absaugung bedarf, 4) Pneumonie, 5) drainagepflichtiger Erguss, 6) Wundinfekt, 7) Pleuraempyem, 8) Bronchusstumpfsuffizienz, 9) Reintubation, 10) Revision.

2.5.2 Resektionsverfahren an der Lunge

Die Lunge weist rechts drei Lappen (Ober-/Mittel-/Unterlappen) und links zwei Lappen (Ober-/Unterlappen) auf. Die Lappen wiederum sind anatomisch in Segmente unterteilt. Der Oberlappen weist 3 Segmente, der Mittellappen 2 (4/5) und der Unterlappen 4 Segmente auf. Bei der chirurgischen Resektion von Metastasen versucht man die Metastase mit einem Saum gesunden Gewebes zu entfernen, wobei jedoch keine anatomischen Grenzen eingehalten werden müssen. Diese Art der Resektion wird atypische Resektion genannt. Bei zentraler Lage der Metastasen müssen jedoch auch ganze Segmente oder Lappen entfernt werden. Allgemein werden die folgenden Resektionsausmaße unterschieden (Abb. 4):

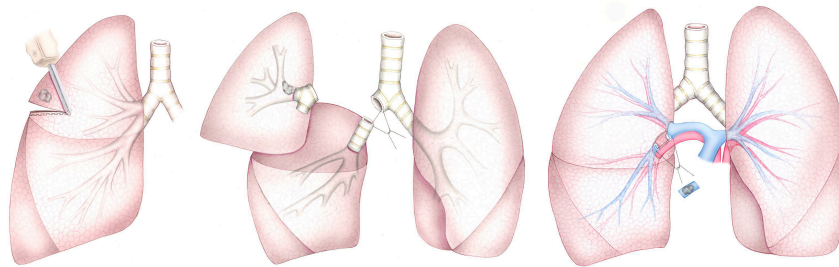


Abb. 4: Atypische Resektion, Lobektomie, Manschettenlobektomie.

Atypische Resektion:	Entfernung von Lungengewebe, ohne Berücksichtigung der anatomischen Grenzen
Segmentresektion:	es wird ein komplettes Lungensegment entfernt
Lobektomie:	Entfernung eines Lappens
Bilobektomie:	Entfernung von zwei angrenzenden Lappen z.B. Ober-/Mittellappen oder Mittel-/Unterlappen.
Manschettenlobektomie:	Die Manschettenlobektomie beschreibt eine Lobektomie unter Mitnahme eines ringförmigen bzw. manschettenförmigen Segmentes aus dem Hauptbronchus/Bronchus intermedius mit anschließender Reanastomosierung des nicht befallenen Lappenbronchus mit dem proximalen Hauptbronchus.
Pneumonektomie:	Entfernung eines ganzen Lungenflügels.

2.6 Lymphadenektomie

Ab 1995 wurde in der Chirurgischen Klinik Großhadern, der Universität München, standardmäßig begleitend zu der Metastasenresektion eine systematische mediastinale und hiläre Lymphadenektomie durchgeführt.

Die Lymphknotenstationen wurden gemäß dem Naruke-Schema klassifiziert [23], (Abb. 5). Die entfernten LK wurden histologisch aufgearbeitet. Das Staging vergrößerter LK erfolgte präoperativ mittels Spiralcomputertomographie und soweit möglich mittels PET/CT.

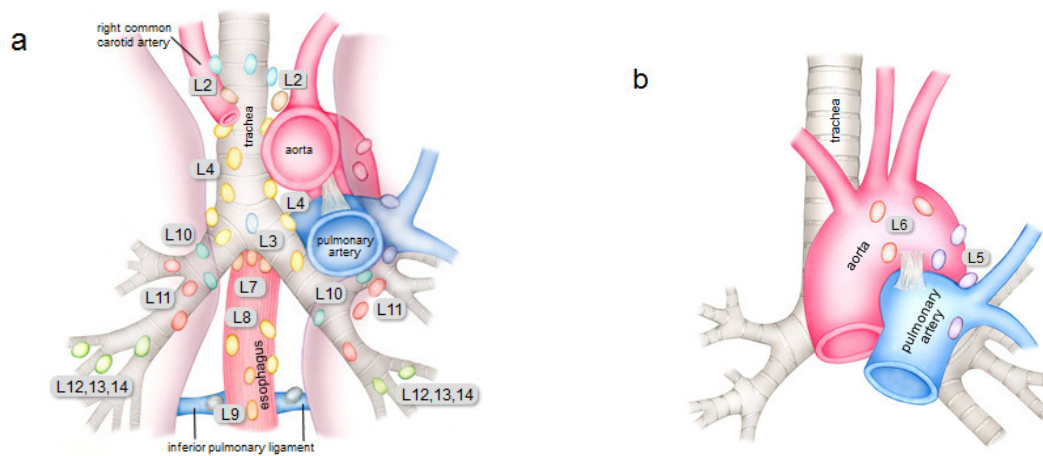


Abb. 5: Regionale Lymphknotenstationen modifiziert nach Naruke et al. [24].

Nomenklatur der einzelnen Lymphknotenstationen nach Naruke (Abb. 5):

Mediastinale Lymphknoten (N2-LK)	
1. höchste mediastinale 2. paratracheale 3. prätracheale (3a vordere mediastinale, 3b hintere mediastinale) 4. tracheobronchiale (inklusive Azygoslymphknoten)	Obere mediastinale LK
5. subaortale (LK im Aortonfenster) 6. paraaortale (LK an Aorta ascendens oder phrenische LK)	Aortale LK
7. subkarinale 8. paraösophageale (unter Karina) 9. Lymphknoten im Ligamentum pulmonale	Untere mediastinale LK
Peribronchiale und hiläre Lymphknoten (N1-LK)	
10. hiläre (am Stammbronchus) 11. interlobäre 12. lobäre	Hiläre LK
13. segmentale 14. subsegmentale	Peribronchiale LK

Ausgehend von der Einteilung nach Naruke wurden die Lymphknotenstationen in mediastinale (N2, Lymphknotenstationen L1 bis L9) und hiläre LK (N1, Lymphknotenstationen L10 bis L13) eingeteilt.

Routinemäßig wurden auf der rechten Seite die Lymphknotenstationen L2, L4 und L7 bis L11 und auf der linken Seite die Lymphknotenstationen L5 bis L11 entfernt.

2.7 Metastasenspezifische Charakteristika

Folgende metastasenspezifische Charakteristika wurden erhoben:

- Anzahl der pulmonalen Metastasen
- Maximaler Durchmesser der pulmonalen Metastasen
- Lateralität (uni- oder bilaterale Filialisierung)
- Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen
 - 1) synchron
 - 2) metachron

2.8 Tumormarker

Tumormarker (TM) sind tumorassoziierte Proteine, deren qualitative oder quantitative Analyse eine Aussage über Vorliegen, Verlauf oder Prognose von bösartigen Erkrankungen ermöglichen können. Als typischer Tumormarker für das kolorektale Karzinom gilt neben dem karzinoembryonalen Antigen (CEA) das CA 19-9. In dieser Studie wurde standardmäßig das CEA vor der Lungenmetastasenresektion bestimmt. Das carcinoembryonale Antigen wurde erstmals im Jahre 1965 von Phil Gold und Samuel O. Freedman beschrieben [25]. Sie identifizierten das CEA als ein Protein, das nach damaliger Meinung sowohl in embryonaler Kolonschleimhaut als auch in Adenokarzinomen des Kolons vorkam, nicht aber in gesundem Kolongewebe des Erwachsenen, und nannten es deshalb „carcinoembryonales Antigen“. Das CEA ist ein Glykoprotein (Molekulargewicht: 180.000 Kilodalton) aus der Immunglobulin-Superfamilie. CEA-Spiegel im Serum weisen abhängig vom angewandten Testverfahren eine obere Referenzgrenze von 3-5 ng/ml auf (im Klinikum Großhadern 3,4 ng/ml), die diagnostische Grauzone bewegt sich zwischen 5 und 10 ng/ml, Werte > 15-20 ng/ml sind als malignitätsverdächtig zu werten. Erhöhte CEA-Werte finden sich beim kolorektalen Karzinom, aber auch beim Magen-, Mamma-, Zervix- und Bronchialkarzinom [26 - 27]. Erhöhte Spiegel deuten auf ein Lokalrezidiv oder das Vorliegen von Metastasen hin.

2.9 Neoadjuvante und adjuvante Maßnahmen

Die neoadjuvante Therapie wird angewandt um ein „Down-Sizing“ und/oder „Down-Staging“ bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zu erzielen. Ein weiterer angestrebter Effekt ist die Veränderung der Zellkinetik, welche zu einer Erniedrigung des „Thymidin labeling index“ führt und postoperativ ein durch Wachstumsfaktoren vermitteltes rascheres Tumorwachstum verhindert [28].

Adjuvante Maßnahmen schließen sich an eine - im Idealfall - vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion) des Primärtumors oder einer Metastase an, mit dem Ziel, okkulte, zirkulierende und vitale Tumorzellen sowie mikroskopische Tumorzellaggregate zu eradizieren und damit das Risiko des Wiederauftretens des Tumors zu mindern. Grundlage für die Indikation zur adjuvanten Therapie nach Tumorresektion ist die pathohistologische Stadienbestimmung. Für Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium I ist eine adjuvante Therapie nicht indiziert. Bei Patienten des UICC-Stadiums II sollte, insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren (T4-Tumor, Tumorperforation/Tumoreinriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl der untersuchten Lymphknoten<12) eine adjuvante Therapie erwogen werden. Für Patienten im UICC-Stadium III empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie eine adjuvante Therapie [29].

Da der Nutzen von Oxaliplatin im Stadium II bisher nicht belegt werden kann, sollte im Stadium II entsprechend der QUASAR-Studie zumindest eine Fluoropyrimidin-basierte Therapie in Betracht gezogen werden [29]. In randomisierten Studien führten 5-Fluorouracil-basierte adjuvante Chemotherapien im UICC-Stadium III zu einem Anstieg der 5-Jahres-Überlebensraten um 10– 15 % [4]. Nach Publikation der MOSAIC-Studie gilt im UICC Stadium III die Kombinationstherapie mit dem FOLFOX4-Protokoll (5-Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin) als therapeutischer Standard [31]. Ein signifikanter Nutzen der adjuvanten Therapie wird innerhalb der ersten 2 Jahre deutlich, später gleichen sich die Rezidivraten zwischen behandelten und unbehandelten Patienten an [30].

PATIENTEN UND METHODIK

Bei Patienten mit einem Rektumkarzinom ist im UICC-Stadium II und III eine neoadjuvante Radiotherapie (5x5 Gy) oder Radiochemotherapie therapeutischer Standard. Die neoadjuvante Radiochemotherapie sollte eine 5-Fluorouracil-Monochemotherapie beinhalten. Der Nutzen der Strahlentherapie des Rektumkarzinoms im oberen Drittel wird indes kontrovers diskutiert. Es kann eine adjuvante Therapie analog zum Kolonkarzinom oder eine perioperative Radio(chemo-)therapie wie beim Rektumkarzinom durchgeführt werden [29].

Bei isolierten, primär irresektablen Lungenmetastasen kolorektalen Ursprungs sollte eine systemische Chemotherapie erfolgen [29].

Des Weiteren werden beim metastasierten kolorektalen Karzinom der VEGF-Antikörper Bevacizumab sowie die Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab zum Einsatz gebracht mit dem Ziel die Metastasen zurückzudrängen bis eine potenziell kurative Resektion möglich ist. Bevacizumab, ein rekombinanter monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), führt über eine Hemmung der Tumorneoangiogenese zu einer Inhibition von Tumorwachstum und Metastasierung. Ein weiterer Effekt besteht in der Minderung der Gefäßpermeabilität und in der Senkung des interstitiellen Druckes, was möglicherweise zu einem verbesserten Transport von Chemotherapeutika in den Tumor beiträgt. Bevacizumab wird in Kombination mit Fluoropyrimidin [32], FOLFIRI [33] und Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin [34] gegeben.

Bei soliden Tumoren einschließlich des kolorektalen Karzinoms ist in einem hohen Prozentsatz die sekundäre Signaltransduktionskaskade des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor (EGFR) überaktiviert. Eine Blockierung des EGFR-Rezeptors kann durch Antikörper, die gegen die extrazelluläre Domäne des EGFR-Rezeptors gerichtet sind, oder durch Hemmung der intrazellulären EGFR-Tyrosinkinase mit Hilfe sogenannter „small molecules“, wie z. B. Gefitinib und Erlotinib, erzielt werden. Voraussetzung dafür ist allerdings, daß keine aktivierende Mutation des KRAS vorliegt. Etwa 60–65 % der Patienten besitzen einen KRAS-Wildtyp und qualifizieren sich damit für eine Therapie mit einem Anti-EGFR-Antikörper. Deshalb sollte bei allen

Patienten, welche an einem metastasierten kolorektalen Karzinom erkrankt sind, der KRAS-Status bei Primärdiagnose bestimmt werden [4].

2.10 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe des Programms PASW Statistics Version 17.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt. Für die statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p=0,05$) als statistisch signifikant angesehen.

Der Effekt der einzelnen Parameter auf das Eintreten einer Komplikation wurde mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet. Falls in einem der Felder der Vierfeldertafel die Anzahl der Ereignisse unter 5 % lag, wurde hingegen der Fisher-Exakt-Test angewandt.

Der Einfluss der einzelnen Risikofaktoren auf das Überleben der Patienten (univariate Analyse) wurde in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse mit dem Log-Rank-Test ausgewertet. Bei der Metastasenanzahl und –größe sowie dem tumorfreien Intervall wurde der beste cut-off-Wert durch die Möglichkeit, zwischen guter und schlechter Prognose zu diskriminieren, definiert.

Die multivariate Analyse der Risikofaktoren erfolgte in einem logistischen Modell, in welches sämtliche Risikofaktoren mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ in der univariaten Analyse, sowie zusätzlich das Patientenalter und das Geschlecht eingingen.

3. Ergebnisse

3.1 Lokalisation des Primärtumors

Die Lokalisation der Primärtumore wird in der Tabelle 3 aufgezeigt. In mehr als der Hälfte der Patienten befand sich der Primärtumor im Rektum. Die zweithäufigste Lokalisation war das Sigma gefolgt vom Kolon descendens, -ascendens und Zökum in etwa gleicher Häufigkeit. Schlusslicht mit nur 0,6%, in unserer Studie entsprechend einer absoluten Anzahl von gerade 1, bildet das Kolon transversum.

Die Patienten bei denen ein Rektumkarzinom vorlag wurden gemäß der Lokalisation des Rektumkarzinoms in drei Gruppen unterteilt. 29 Patienten wiesen Tumore im oberen ($16 - \geq 12$ cm ab ano), 30 Patienten im mittleren ($<12 - \geq 6$ cm) und 31 Patienten im unteren ($<6 - >0$ cm) Rektumdrittel auf. Bei 15 Patienten konnte die Lage des Rektumkarzinoms retrospektiv nicht mehr festgestellt werden (Tab. 4).

Lokalisation	n	%
Rektum	105	61,4%
Sigma	34	19,9%
Kolon descendens	11	6,4%
Kolon ascendens	10	5,8%
Zökum	10	5,8%
Kolon transversum	1	0,6%
Summe	171	100,0%

Tab. 3: Lokalisation des Primärtumors

Lokalisation der Rektumkarzinome	Alle Rektumkarzinome	
	n	%
oberes Drittel ($16 - \geq 12$ cm)	29	27,6
mittleres Drittel ($<12 - \geq 6$ cm)	30	28,6
unteres Drittel ($<6 - >0$ cm)	31	29,5
nicht definierbar	15	14,3
Gesamt	105	100

Tab. 4: Lokalisation der Rektumkarzinome

3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Zeitraum vom 26.09.1978 bis 01.01.2007 wurde bei 171 Patienten eine Lungenresektion auf Grund kolorektaler Metastasen durchgeführt. Das mediane Alter der männlichen und weiblichen Patienten betrug 62,7 Jahre (24,6-83,1).

78 Patienten waren weiblich (45,6 %), 93 Patienten männlich (54,4%).

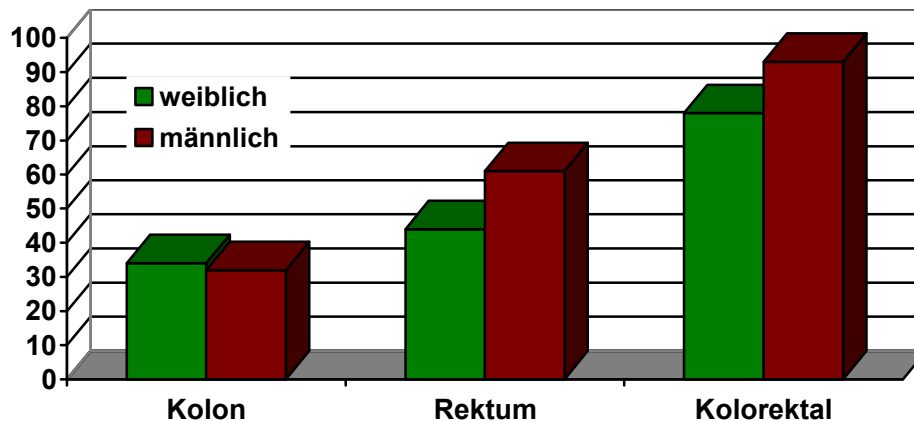


Abb. 6: Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv

Das mediane Alter betrug bei den weiblichen Patienten 60,4 Jahre, bei den männlichen 64,2 Jahre.

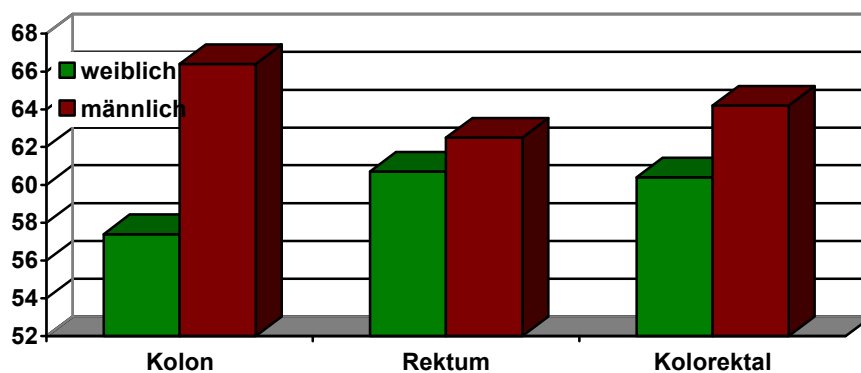


Abb. 7: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

3.3 ASA - Klassifikation

Der größte Anteil der Patienten wurde in den ASA-Stadium I und II eingestuft (69,6%). 11,1% der Patienten wurden auf ein ASA-Stadium von III eingestuft. Bei 19,3% der Patienten lag keine ASA-Einstufung vor.

ASA-Stadium	Gesamtkollektiv
I	54 (31,6%)
II	65 (38%)
III	19 (11,1%)
Unklar	33 (19,3%)

Abb. 8: Einteilung der Patienten nach der ASA-Klassifikation

3.4 Begleitende Tumore

Bei 8 Patienten mit einem Rektumkarzinom und 10 Patienten mit einem Kolonkarzinom konnte anamnestisch ein Zweittumor diagnostiziert werden (Tab. 5).

Begleitender Tumor	Patienten mit Kolonkarzinom	Patienten mit Rektumkarzinom
Bronchialkarzinom	1	0
Kehlkopfkarcinom	0	1
Malignes Melanom	2	0
Mammakarzinom	2	2
Morbus Hodgkin	0	1
Pankreaskarzinom	0	1
Parotiskarzinom	0	1
Prostatakarzinom	4	1
Uteruskarzinom	1	0
Zungengrundkarzinom	0	1

Tab. 5: Begleitende Tumore

Patienten mit einem lokalen Tumorrezidiv oder mit Fernmetastasen eines Zweittumors wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

3.5 Primärtumorcharakteristika

3.5.1 Das tumorfreie Intervall

Das mediane tumorfreie Intervall (TFI), also der Zeitraum zwischen Datum der Primärtumor-Operation und dem erstmaligen Auftreten eines Lokalrezidivs oder einer Metastase, betrug im Gesamtkollektiv 19,5 Monate (0-100,7 Monate). Bei 34% der Patienten lag das TFI bei weniger als 12 Monaten. Interessanterweise hatten 41% der Patienten mit einem Kolonkarzinom und nur 29,5% der Patienten mit einem Rektumkarzinom ein TFI von weniger als 12 Monaten (Tab. 6).

Gesamtkollektiv

Tumor freies Intervall	Kolorektal	Kolonkarzinom	Rektumkarzinom
<12 Monate	58 (33,9%)	27 (40,9%)	31 (29,5%)
12—<24 Monate	42 (24,5%)	14 (21,2%)	28 (26,7%)
24—<36 Monate	29 (17%)	8 (12,1%)	21 (20%)
≥36 Monate	42 (24,6%)	17 (25,8%)	25 (23,8%)

Tab. 6: Dauer des TFI bei Patienten mit Kolonkarzinom, Rektumkarzinom und im Gesamtkollektiv.

3.5.2 Präoperative Tumormarker

Bei dem Gesamtkollektiv von 148 Patienten lag bei 65 Patienten (43,9%) der CEA Wert unter 3,4 ng/ml. Bei 83 Patienten (56,1%) lag der CEA Wert über 3,4 ng/ml. Bei 17 Patienten konnte der CEA Wert nicht erhoben werden (Tab. 7).

präop. CEA	Gesamtkollektiv
< 3,4 ng/ml	65 (43,9%)
≥ 3,4 ng/ml	83 (56,1%)
Gesamt	148 (100%)

Tab. 7: Verteilung der Patienten in Bezug auf das CEA

3.5.3 Adjuvante und neoadjuvante Therapie

Gesamtkollektiv (171 Patienten)

57,9 % (n=99) aller Patienten wurden adjuvant oder neoadjuvant therapiert. 46 Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie (26,9 %), 8 Patienten (4,7%) eine Strahlentherapie und 23 (13,5%) der Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie. Eine neoadjuvante Chemotherapie erhielt 1 Patient (0,6%), eine neoadjuvante Radiochemotherapie 12 Patienten (7%). 6 Patienten (3,5 %) wurden mit Antikörper (VEGF-, Anti-EGFR-Antikörper) behandelt Tab. 8.

Therapie vor/nach der Primärtumoroperation	Häufigkeit	
	n	%
Neoadjuvante Chemotherapie	1	0,6
Adjuvante Chemotherapie	54	31,6
Neoadjuvante Radiochemotherapie	12	7
Adjuvante Radiochemotherapie	23	13,4
Adjuvante Radiatio ohne Chemotherapie	9	5,3
Keine adjuvante Therapie	72	42,1
Gesamt	171	100

Tab. 8: Adjuvante Therapie nach Primärtumoroperation im Gesamtkollektiv

3.6 Durchgeführte Metastasenoperationen

Bei den 171 Patienten wurden insgesamt 238 offene thoraxchirurgische Eingriffe zur Entfernung von Lungenmetastasen durchgeführt. 18 Patienten, bei denen eine explorative Thorakotomie erfolgte, wurden von der Studie ausgeschlossen.

115 Patienten wurden nur einmal wegen Lungenmetastasen operiert. 56 Patienten wurden wiederholt an der Lunge operiert (Tab. 9).

Rezidiveingriffe	Patienten
1x OP	115
≥2x OP	56

Tab. 9: Häufigkeit der Rezidiveingriffe

3.6.1 Operationsdauer und stationärer Krankenhausaufenthalt

Die mediane Operationsdauer betrug 100 Minuten, der mediane Klinikaufenthalt, der die präoperative Diagnostik und OP-Vorbereitung beinhaltet, 9 Tage (Tab. 10).

	Median (Minimum - Maximum)
Operationszeit (min)	100 (25 – 325)
Aufenthaltsdauer gesamt (d)	9 (1 – 355)

Tab. 10: Operationszeit und Aufenthaltsdauer

3.6.2 Radikalität des Eingriffs

Im Zusammenschau des intraoperativ erhobenen Befundes und der histopathologischen Analyse zeigte sich, daß in 154 Fällen (90,1%) eine R0-Resektion erzielt werden konnte, bei 5 Patienten (2,9%), eine R1-Resektion und bei 12 Patienten (7%) eine R2-Resektion (Tab. 11).

Radikalität	Gesamtkollektiv	Kolonkarzinom	Rektumkarzinom
R0	154 (90,1%)	59 (89,4%)	95 (90,5%)
R1	5 (2,9%)	3 (4,5%)	2 (1,9%)
R2	12 (7%)	4 (6,1%)	8 (7,6%)
Gesamt	171	66	105

Tab. 11: Radikalität der Metastasenresektionen bei den 171 Patienten

3.6.3 Operationsverfahren

Zur Lungenresektion wurden entsprechend der Lage der Metastasen unterschiedliche Operationsverfahren herangezogen. Der am häufigsten durchgeführte Eingriff war die atypische Resektion (n=156). In 30 Fällen (12,6%) wurde eine Segmentresektion durchgeführt. Aber auch ausgedehntere Operationen im Sinne einer Lobektomie (35 Fälle), Bilobektomie (5 Fälle) und einer Pneumonektomie (12 Fälle) waren erforderlich (Abb. 9).

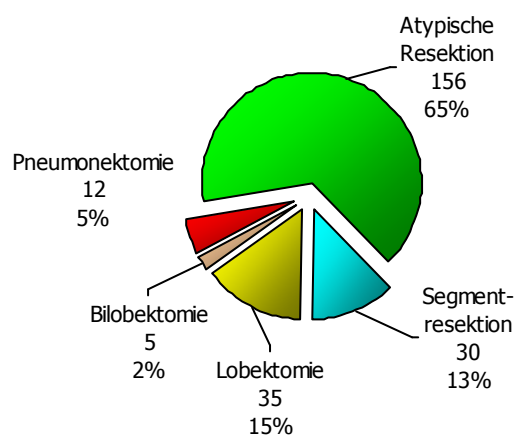


Abb. 9: Operationsverfahren im Gesamtkollektiv

Eine Übersicht der angewandten Resektionsarten unterteilt in Patienten mit primärem Kolon- und Rektumkarzinom zeigt Tab. 12:

Gesamtkollektiv

Operationsverfahren	Kolorektal	Kolonkarzinom	Rektumkarzinom
Atypische Resektion	110 (64,3%)	43 (65,2%)	67 (63,8%)
Segmentresektion	21 (12,3%)	5 (7,6%)	16 (15,2%)
Lobektomie	28 (16,4%)	14 (21,2%)	14 (13,3%)
Pneumonektomie	8 (4,7%)	2 (3%)	6 (5,7%)
Bilobektomie	4 (2,3%)	2 (3%)	2 (1,9%)
Gesamt	171	66	105

Tab. 12: Operationsverfahren in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors

3.6.4 Operationserweiterung

Bei 21 von 238 thoraxchirurgischen Eingriffen zur Resektion von Lungenmetastasen wurde der Eingriff erweitert. Die Erweiterung betraf die Pleura parietalis (n=9), das Zwerchfell (n=5), die Thoraxwand (n=3) und Wirbelkörperanteile (n=3). Eine Übersicht über die erweiterten Resektionen zeigt Tabelle 13.

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Pleura parietalis	9	36%
Zwerchfell	5	20%
Thoraxwand	3	12%
Wirbelkörperanteile	3	12%
Trachea	1	4%
Nerven	2	8%
-N. vagus	1	4%
-N. phrenicus	1	4%

Tab. 13: Erweiterte Resektionen, Verteilung und Häufigkeit

3.6.5 Thorakale Lymphadenektomie

Bei 88 Patienten (42 männlich, 46 weiblich), wurde zusätzlich eine systematische mediastinale und hiläre Lymphadenektomie vorgenommen. Das mediane Alter dieser Patienten betrug 62 Jahre (25-83 Jahre).

3.6.5.1 Diagnostik thorakaler Lymphknoten

Zum Nachweis vergrößerter mediastinaler/hilärer LK wurde in der Regel ein Spiral CT durchgeführt. Die von den Radiologen ermittelten Ergebnisse bezüglich auffallend vergrößerter mediastinaler/hilärer LK wurde postoperativ histologisch validiert und die Sensitivität und Spezifität des Verfahrens ermittelt (siehe Tab. 14).

ERGEBNISSE

	CT-negativ	CT-positiv	Summe
Histologisch negativ	70	1	71
Histologisch positiv	1	4	5
Summe	71	5	76

Tab. 14: Pathologische Lymphknoten in der Computertomographie

Es fand sich ein falsch positiver und ein falsch negativer Lymphknotennachweis. Die Sensitivität wurde berechnet als Quotient aus richtig positiven Testergebnissen und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen Testergebnissen und die Spezifität als Quotient aus richtig negativen Testergebnissen und der Summe aus falsch positiven und richtig negativen Testergebnissen. Das entspricht einer **Sensitivität** von **80%** und einer **Spezifität** von **99%** für den CT-Nachweis von mediastinalen/hilären LK.

Um das Untersuchungsverfahren bezüglich seiner Empfindlichkeit zum Nachweis mediastinaler oder hilärer LK zu testen, wurde die Auswertung von mediastinalen/hilären LK getrennt durchgeführt.

	CT- negativ	CT-positiv	Summe
Histologisch -negativ	70	1	71
Histologisch -positiv	1	3	4
Summe	71	4	75

Tab. 15: Pathologische mediastinale Lymphknoten in der Computertomographie

Von den 75 dissezierten mediastinalen Lymphknoten wurden 4 (5,3%) histologisch positiv bewertet. Computertomographisch wurden vier Lymphknoten als metastaseverdächtig gesehen (Tab. 15). Dieses ergibt 3 richtig positive, 1 falsch

ERGEBNISSE

positiven, 1 falsch negativen und 70 richtig negative Ergebnisse. Die **Sensitivität** der Computertomographie bei den mediastinalen LK beträgt **75%**, die **Spezifität 99%**.

Für die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität bei der Beurteilung der hilären LK war die Fallzahl zu gering um eine zuverlässige Schlussfolgerung zu ermöglichen.

	CT- negativ	CT-positiv	Summe
Histologisch negativ	70	1	71
Histologisch positiv	0	1	1
Summe	70	2	72

Tab. 16: Pathologische hiläre Lymphknoten in der Computertomographie

3.7 Morbidität, Letalität und Revisionen

Bei 93,7 % der insgesamt 238 Lungenmetastasenresektionen war der intra- und postoperative Verlauf komplikationslos. Insgesamt wurden bei 15 Patienten Komplikationen dokumentiert, was einer Gesamtmorbidität von 6,3% entspricht. In 6 Fällen (2,5%) trat postoperativ eine Pneumonie auf, 2 Patienten (0,8%) mußten aufgrund einer Hb-wirksamen Nachblutung revidiert werden. 4 Patienten (1,7%) entwickelten eine Atelektase, die eine bronchoskopische Absaugung erforderlich machte. Bei jeweils einem Patienten trat ein drainagepflichtiger Erguss, ein Wundinfekt, ein Pleuraempyem und eine Bronchusstumpfsuffizienz auf.

Die 30 Tage Mortalität betrug 1,3% (3 Patienten). Jeweils ein Patient verstarb postoperativ an einem Myokardinfarkt, ein Patient an einer Pneumonie und ein Patient an einer Lungenembolie.

3.7.1 Einfluss des Operationsverfahrens auf die Morbidität

Das Auftreten von Komplikationen korrelierte mit dem Operationsausmaß. Komplikationen wurden bei 2 von 156 Patienten (1,28%) nach atypischer Resektion und bei 1 von 30 Patienten (3,3%) nach Segmentresektion beobachtet. Bei größeren Eingriffen stieg die Häufigkeit von Komplikationen. So traten bei 5 von 35 Patienten (14,3%) nach Lobektomie und bei 2 von 12 Patienten (16,7%) nach Pneumonektomie Komplikationen auf.

3.7.2 Einfluss der mediastinalen/hilären Lymphadenektomie auf die Morbidität

Nach systematischer mediastinaler und hilärer Lymphadenektomie ergab sich eine nicht signifikant, geringfügig höhere Morbidität (3,6% vs. 8%) und eine nicht signifikant höhere 30 Tage Letalität (1,2% vs. 3,4%) (Tab. 17).

	ohne LK-Dissektion (n=83)	mit LK-Dissektion (n=88)	p
Morbidität	3,6 %	8,0 %	0,229
Hospitalletalität	1,2 %	3,4 %	0,343
30-Tages-Letalität	0 %	2,3 %	0,169
Revision	0 %	1,1 %	0,219
Aufenthalt	9 [4-302] Tage	9 [1-355] Tage	0,917

Tab. 17: Auftreten von Komplikationen bei Lymphadenektomie

3.8 Metastasencharakteristika

3.8.1 Metastasenanzahl

Zum Zeitpunkt der ersten Lungenresektion lagen bei mehr als der Hälfte der Patienten singuläre pulmonale Metastasen vor (57,9%). Bei 42,1% der Patienten fanden sich 2 und mehr pulmonale Metastasen (Tab. 18).

Gesamtkollektiv

Metastasenanzahl	Kolorektal n (%)	Kolonkarzinom n (%)	Rektumkarzinom n (%)
1	99 (57,9%)	35 (53%)	64 (61%)
2	45 (26,3%)	19 (28,8%)	26 (24,8%)
3	11 (6,4%)	4 (6,1%)	7 (6,7%)
4	4 (2,3%)	1 (1,5%)	3 (2,9%)
5	4 (2,3%)	0	4 (3,8%)
6	3 (1,8%)	3 (4,5%)	0
7	1 (0,6%)	0	1 (1%)
8	2 (1,2%)	2 (3%)	0
9	1 (0,6%)	1(1,5%)	0
10	1 (0,6%)	1(1,5%)	0
Gesamt	171	66	105

Tab. 18: Verteilung des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Metastasenanzahl

3.8.2 Metastasendurchmesser

Bei 96 Patienten (56%) war der Durchmesser der pulmonalen Metastase kleiner als 2 cm. 13,5% der Patienten wiesen Metastasen mit einem maximalen Durchmesser von 2 – 3 cm auf, 12,3% einen maximalen Durchmesser von bis zu 4 cm. Der größte Metastasendurchmesser betrug 13 cm. Eine Übersicht gibt Tab. 19.

Gesamtkollektiv

Metastasendurchmesser	Kolorektal n (%)	Kolonkarzinom n (%)	Rektumkarzinom n (%)
< 2 cm	96 (56,1%)	31 (47%)	65 (61,9%)
2-3 cm	23 (13,5%)	15 (22,7%)	8 (7,6%)
> 3-4 cm	21 (12,3%)	8 (12,1%)	13 (12,4%)
> 4 cm	31 (18,1%)	12 (18,2%)	19 (18,1%)
Gesamt	171	66	105

Tab. 19: Verteilung des Gesamtkollektivs in Bezug auf den Metastasendurchmesser in cm.

Es fand sich kein Unterschied im Durchmesser der Metastasen zwischen Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinom.

3.8.3 Lokalisation der Metastasen (uni- vs. bilateral)

Bei 127 Patienten (74,3 %) fanden sich unilaterale, bei 44 Patienten (25,7 %) bilaterale Metastasen. Bei 2 Patienten wurden in gleicher Sitzung beide Seiten operiert. Bei allen anderen Patienten erfolgte die Entfernung der Metastasen der kontralateralen Seite zweizeitig (Tab. 20).

Gesamtkollektiv

Uni- vs. Bilateral	Kolorektal n/(%)	Kolonkarzinom n/(%)	Rektumkarzinom n/(%)
Unilateral	127 (74,3%)	49 (74,2%)	78 (74,3%)
Bilateral	44 (25,7%)	17 (34,8%)	27 (25,7%)
Gesamt	171	66	105

Tab. 20: Verteilung des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Lokalisation der Metastase.

3.8.4 Auftreten der Metastasen (synchron vs. metachron)

Bei 20,5 % (n=35) der Patienten lag eine synchrone Metastasierung vor, bei 79,5% (n=136) Patienten eine metachrone Metastasierung, was bedeutet, daß das Auftreten der Metastasen in der Lunge zeitlich versetzt in Bezug auf die Erstdiagnose des Primärtumors erfolgte (Tab. 21).

Gesamtkollektiv

Auftreten der Metastasen	Kolorektal (n/%)	Kolonkarzinom (n/%)	Rektumkarzinom (n/%)
Metachron	136 (79,5%)	47 (71,2%)	89 (84,8%)
Synchron	35 (20,5%)	19 (28,8%)	16 (15,2%)
Gesamt	171	66	105

Tab. 21: Verteilung des Gesamtkollektivs in Bezug auf das Auftreten der Metastasen

3.8.5 Mehrfachresektionen

Bei 67,3% (n=115) der Patienten wurde lediglich einmal eine Lungenmetasenoperation vorgenommen. Bei 32,7 % (n=56) der Patienten erfolgte mehrfach eine Lungenmetastasenoperation. Mehrfachresektionen wurden bei Patienten mit Kolonkarzinom und Rektumkarzinom gleichhäufig beobachtet (Tab. 22).

Gesamtkollektiv

Lungenmetastasenresektionen	Kolorektal (n/%)	Kolonkarzinom (n/%)	Rektumkarzinom (n/%)
Einmal	115 (67,3%)	45 (68,2%)	70 (66,7%)
Mehrfach	56 (32,7%)	21 (31,8%)	35 (33,3%)
Gesamt	171	66	105

Tab. 22: Verteilung des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Anzahl der Lungenmetastasenoperationen

3.9 Einfluss von Alter, Geschlecht und ASA-Stadium auf das Überleben im Gesamtkollektiv

Das Follow-up konnte bei 163 Patienten erhoben werden. Bei 8 Patienten konnte das Follow-up nicht erhoben werden.

Bei Abschluß der Nachsorgeerhebung lebten noch 67 Patienten (39,2%), 104 (60,8%) Patienten/innen waren verstorben.

Die mediane Überlebenszeit nach Metastasenresektion für das gesamte Patientenkollektiv betrug 35,2 Monate [Konfidenzintervall 27,3 – 43,2 Monate]. Alter und Geschlecht, aber auch die präoperative ASA- Einteilung hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Tab. 23).

Untersuchte Prädiktoren (Patientenmerkmale)	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL in Monaten [Konfidenzintervall]	p
Gesamtkollektiv	171 (100 %)	35,2 Monate [27,3 – 43,2]	
Alter der Patienten			0,643
<62,7 Jahre	87 (50,9%)	34,3 [25,3 – 43,3]	
≥62,7 Jahre	84 (49,1%)	35,2 [20,2 – 50,3]	
Geschlecht			0,672
Männlich	93 (54,4%)	33,3 [22,7 – 44]	
Weiblich	78 (45,6%)	35,9 [24,7 – 47,1]	
ASA			0,306
I	54 (31,6%)	43 [26,2 – 59,8]	
II	65 (38%)	33,3 [26,4 – 40,3]	
III	19 (11,1%)	39 [16,1 – 61,9]	
unklar	33 (19,3%)		

Tab. 23: Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben im Gesamtkollektiv

Es fand sich kein Unterschied im medianen Überleben zwischen Patienten mit pulmonalen Metastasen eines Kolon- bzw. Rektumkarzinoms (siehe Abb. 13).

3.10 Einflussgrößen des Primärtumors auf das Überleben im Gesamtkollektiv

3.10.1 Einfluss des pTNM auf das Überleben

Das Überleben nach pulmonaler Metastasektomie wurde in Abhängigkeit vom pTNM-Stadium, UICC-Stadium sowie vom Grading (G) des Primärtumors untersucht.

Bei der univariaten Analyse zeigte sich, daß ein positiver Nodalstatus (pN1/2) Abb. 10 und ein fortgeschrittenes UICC-Stadium (III/IV) Abb. 11 des Primärtumors bei Erstdiagnose mit einem signifikant schlechteren Überleben korrelieren. Patienten mit initial positivem Nodalstatus weisen ein medianes Überleben von 29,3 Monaten, im Gegensatz zu 41,1 Monaten bei Patienten mit negativen Nodalstatus auf. Patienten mit einem postoperativen UICC Stadium I/II hatten ein signifikant besseres Überleben mit 41,1 Monaten im Vergleich zu 29,4 Monaten bei Patienten mit UICC Stadium III/IV (Tab. 24).

Untersuchte Prädiktoren (Primärtumorstadium)	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL in Monaten [Konfidenzintervall]	p
pT Primärtumor pT1/ T2 pT3/ T4 unklar	46 (26,9%) 112 (65,5%) 13 (7,6%)	35,9 [22,5 – 49,3] 33,3 [25,7 - 40,9]	0,461
pN Primärtumor pN0 pN1/2 unklar	63 (36,8%) 95 (55,6%) 13 (7,6%)	41,1 [34,4-47,9] 29,3 [18,5-40,1]	0,023
pM Primärtumor pM0 pM1 unklar	123 (71,9%) 38 (22,2%) 10 (5,8%)	37,8 [30,4 - 42,3] 32,4 [20,4 - 44,5]	0,587
UICC-Stadium Primärtumor I/II III/IV	53 (33,5 %) 105 (66,5 %)	41,1 [34,7 - 47,6] 29,4 [18,3 - 40,4]	0,028
Differenzierungsgrad G1/ G2 G3/ G4 unklar	99 (57,9 %) 46 (26,9 %) 26 (15,2 %)	34,3 [24,5 - 44,2] 32,9 [17,8 - 48]	0,984

Tab. 24: Einfluss des Primärtumorstadiums auf das Überleben im Gesamtkollektiv

Das Überleben nach Resektion pulmonaler Metastasen bei primärem Kolon- und Rektumkarzinom war signifikant besser bei den Patienten, die keine tumorbefallenen LK aufwiesen.

ERGEBNISSE

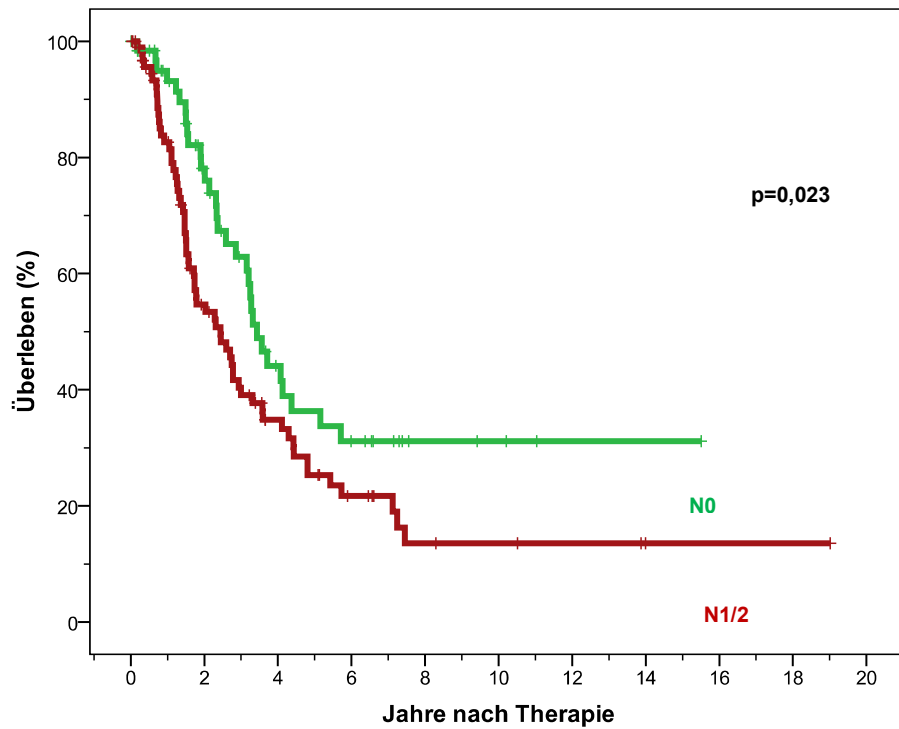


Abb. 10: Einfluss des Nodalstatus des Primärtumors auf das Überleben im Gesamtkollektiv

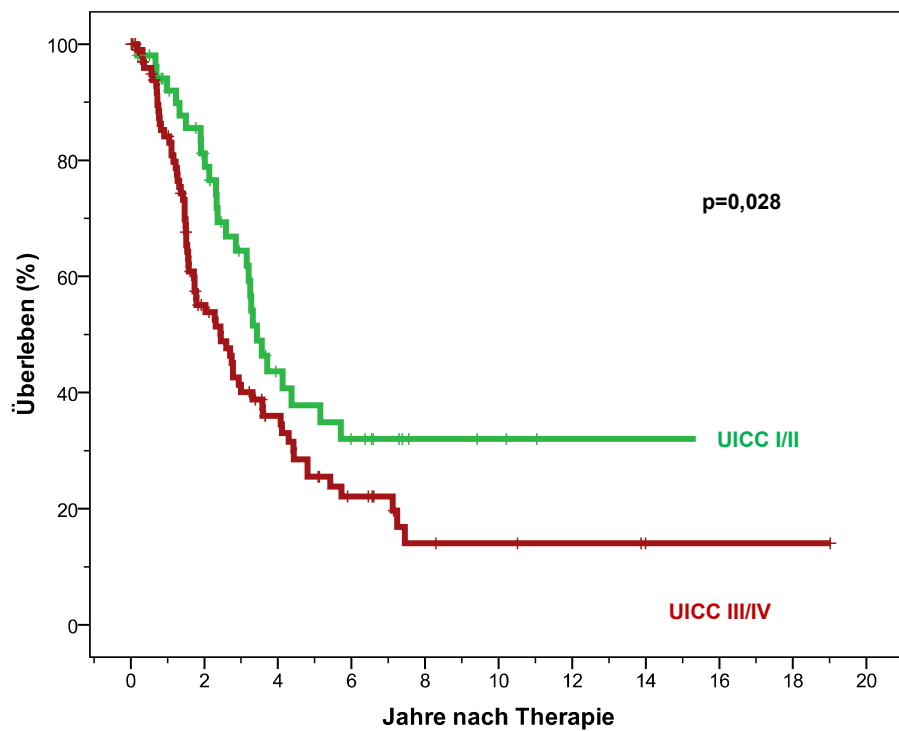


Abb. 11: Einfluss des UICC-Stadiums des Primärtumors auf das Überleben im Gesamtkollektiv

3.10.2 Einfluss der Lokalisation des Primärtumors auf das Überleben

Das Überleben wurde in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors untersucht (die Kolongruppe Gruppe I wurde der Rektumgruppe Gruppe II gegenübergestellt), um einen möglichen Einfluss der Lokalisation des Primärtumors auf das Überleben zu untersuchen.

Das mediane Überleben der Patienten, deren Primärtumor im Kolon auftrat (n=66) lag bei 33,3 Monaten (20 – 46,6). Bei der Gruppe der Patienten mit Primärtumorlokalisation im Bereich des Rektums (n=105) lag das mediane Überleben bei 35,2 Monaten (27,1 – 43,3), Abb. 13. Der Überlebensunterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant (p=0,965).

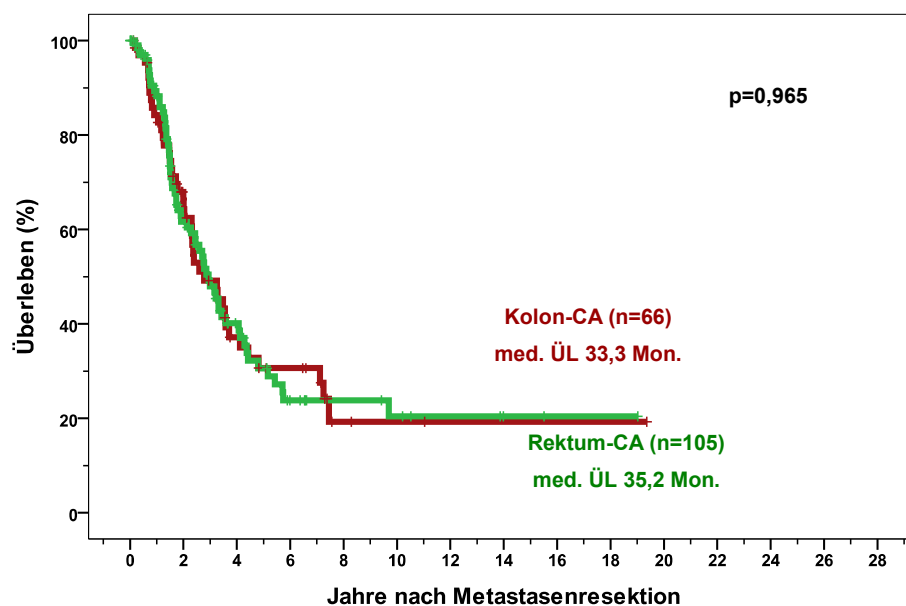


Abb. 12: Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das Überleben im Gesamtkollektiv

Des Weiteren wurde das Überleben in Abhängigkeit des venösen Drainageweges des Primärtumors untersucht (die Kolon-/obere Rektumgruppe Gruppe I wurde der mittleren/unteren-Rektumgruppe Gruppe II gegenübergestellt).

	Gruppe I	Gruppe II
	Kolon (n=66)	mittleres Rektum (n=30)
	oberes Rektum (n=29)	unteres Rektum (n=31)
Summe	95	61

Tab. 25: Einteilung der Patienten unter Berücksichtigung des Metastasierungsweges

Das mediane Überleben der Patienten, deren Primärtumor im Kolon/oberen Rektum auftrat, lag bei 35,9 Monaten (23,3 – 48,5). Bei der Gruppe der Patienten mit Primärtumorlokalisation im Bereich des mittleren/unteren Rektums lag das mediane Überleben bei 31,1 Monaten (22,5 – 39,7), Abb. 13. Der Überlebensunterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=0,251$), somit scheint auch der Abflussweg des Blutes des Primärtumors kein direkten Einfluss auf das Überleben zu haben.

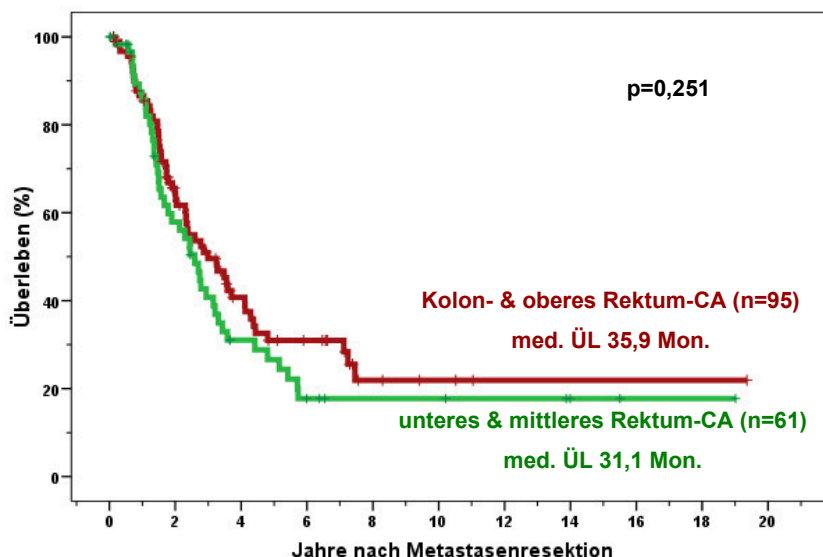


Abb. 13: Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das Überleben im Gesamtkollektiv

3.10.3 Einfluss des tumorfreien Intervalls auf das Überleben

Die Patienten wurden in eine Gruppe mit einem TFI <12 Monate und eine Gruppe mit einem TFI ≥12 Monate unterteilt. Das mediane Überleben der 58 Patienten mit einem TFI <12 Monate betrug 31,2 Monate (21,1 – 41,2). Im Gegensatz dazu lag das mediane Überleben der 113 Patienten mit einem TFI ≥12 Monate bei 39,7 Monaten (31,3 – 48,2). Das mediane Überleben beider Patientengruppen war damit nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,098$). (Abb. 14)

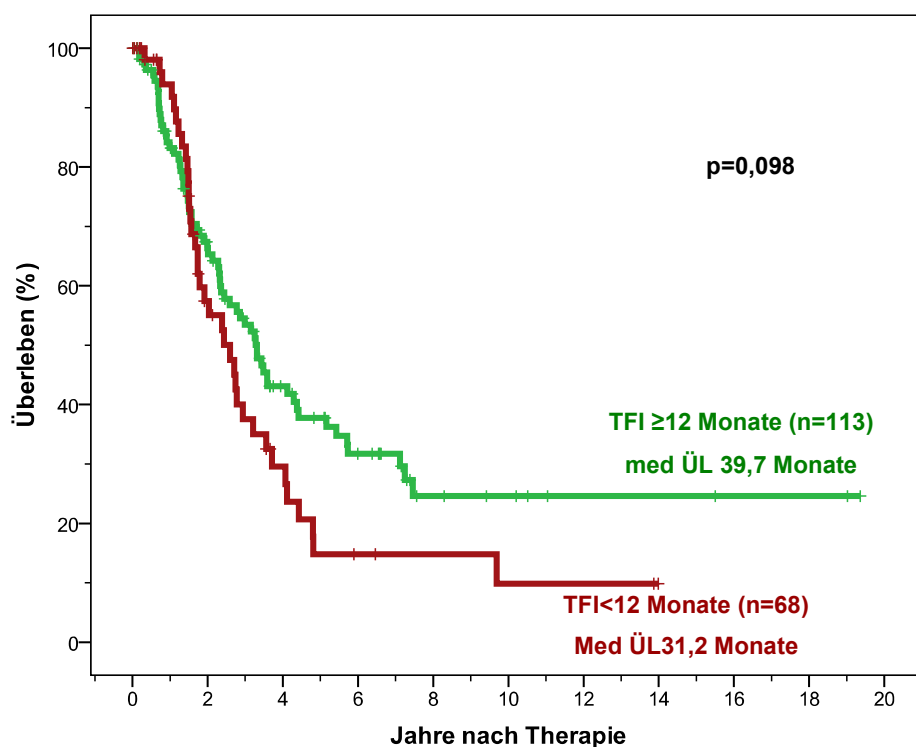


Abb. 14: Einfluss des tumorfreien Intervalls auf das Überleben im Gesamtkollektiv TFI <12 Monate vs. TFI ≥12 Monate.

Auch bei der differenzierten Betrachtung der Kolon- und Rektumkarzinompatienten fand sich kein signifikanter Einfluss des tumorfreien Intervalls auf das Überleben.

3.10.4. Einfluss des präoperativen Tumormarkers CEA auf das Überleben

Das Überleben wurde in Abhängigkeit vom präoperativ ermittelten CEA-Wert untersucht. Als cut-off wurde ein CEA-Wert von 3,4 ng/ml, entsprechend des angewandten Meßverfahrens, festgelegt. Patienten mit einem CEA-Wert $< 3,4$ ng/ml hatten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit einem CEA-Wert $\geq 3,4$ ng/ml. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug 43 Monate im Gegensatz zu 32,4 Monaten in der Gruppe der Patienten mit einem CEA-Wert $\geq 3,4$ ng/ml. (Abb. 15).

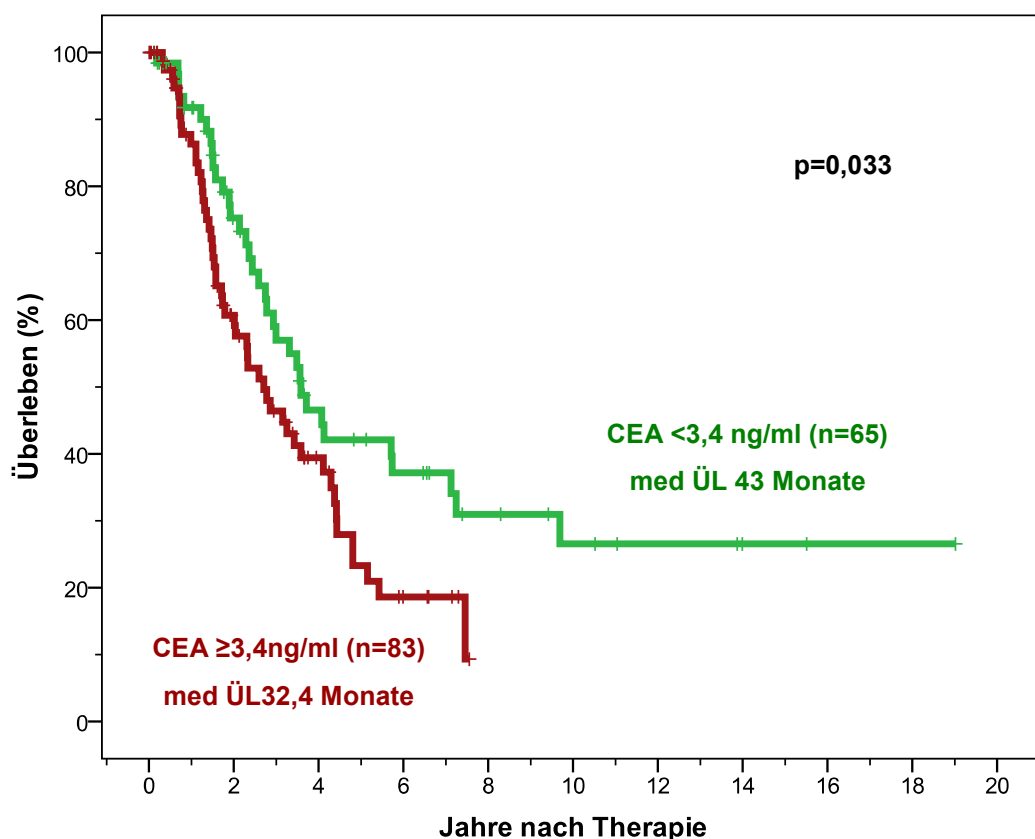


Abb. 15: Einfluss vom Tumormarker CEA auf das Überleben im Gesamtkollektiv

3.10.5 Einfluss der adjuvanten Therapie auf das Überleben

Bei den Patienten, die keine adjuvante Therapie im Anschluß an die primäre Operation erhielten, lag das mediane Überleben bei 39 Monaten (KI 26-52), bei Patienten die eine adjuvante Therapie erhielten bei 32,9 Monaten (KI 26-40). Das Signifikanzniveau p lag bei 0,413.

3.11 Einfluss operationsspezifischer Parameter auf das Überleben im Gesamtkollektiv

3.11.1 Einfluss der Radikalität des Eingriffs und der Pleurainfiltration auf das Überleben

Bei 154 Patienten (90,1%) konnte eine R0- Resektion erzielt werden. Das mediane Überleben nach radikaler Resektion (R0) war mit 39 Monaten [31,5 - 46,5] signifikant länger ($p=0,001$) als bei Patienten nach R1 oder R2 Resektion. Die mediane Überlebenszeit der insgesamt 5 R1 -resezierten Patienten betrug 24,1 Monate, die der 12 R2-resezierten Patienten 11,9 Monate (Tab. 26).

Radikalität	Häufigkeit n (%)	Medianes ÜL in Monaten [Konfidenzintervall]	p
R0	154 (90,1%)	39 [31,5 - 46,5]	0,001
R1	5 (2,9%)	24,1 [0]	
R2	12 (7%)	11,9 [4,3 - 19,5]	

Tab. 26: Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben

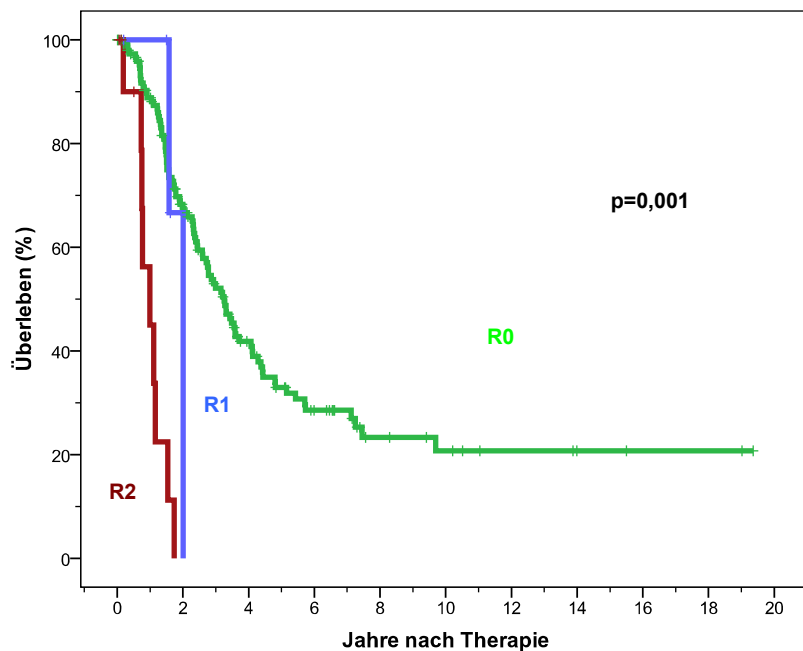


Abb. 16: Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben

Patienten mit einer Infiltration der Pleura visceralis und parietalis hatten eine signifikant geringere Überlebensrate als diejenigen die keine Pleurainfiltration aufwiesen ($p=0,009$), (Abb. 17). Bei 153 Patienten (89,5%) konnte keine Infiltration der Pleura festgestellt werden. Das mediane Überleben dieser Patienten war 37,8 Monate (Konfidenzintervall 31,0 - 44,7). Bei 18 Patienten (10,5%) fand sich eine Pleurainfiltration. Das mediane Überleben dieser Patienten war 18 Monate (Konfidenzintervall 9,5 - 26,4).

Die nachfolgende Grafik (Abb. 17) zeigt das prozentuale Überleben der Patienten mit und ohne Pleurainfiltration. Die obere Linie (grün) repräsentiert Patienten ohne Pleurainfiltration, die darunter liegende (rot) Patienten mit Pleurainfiltration.

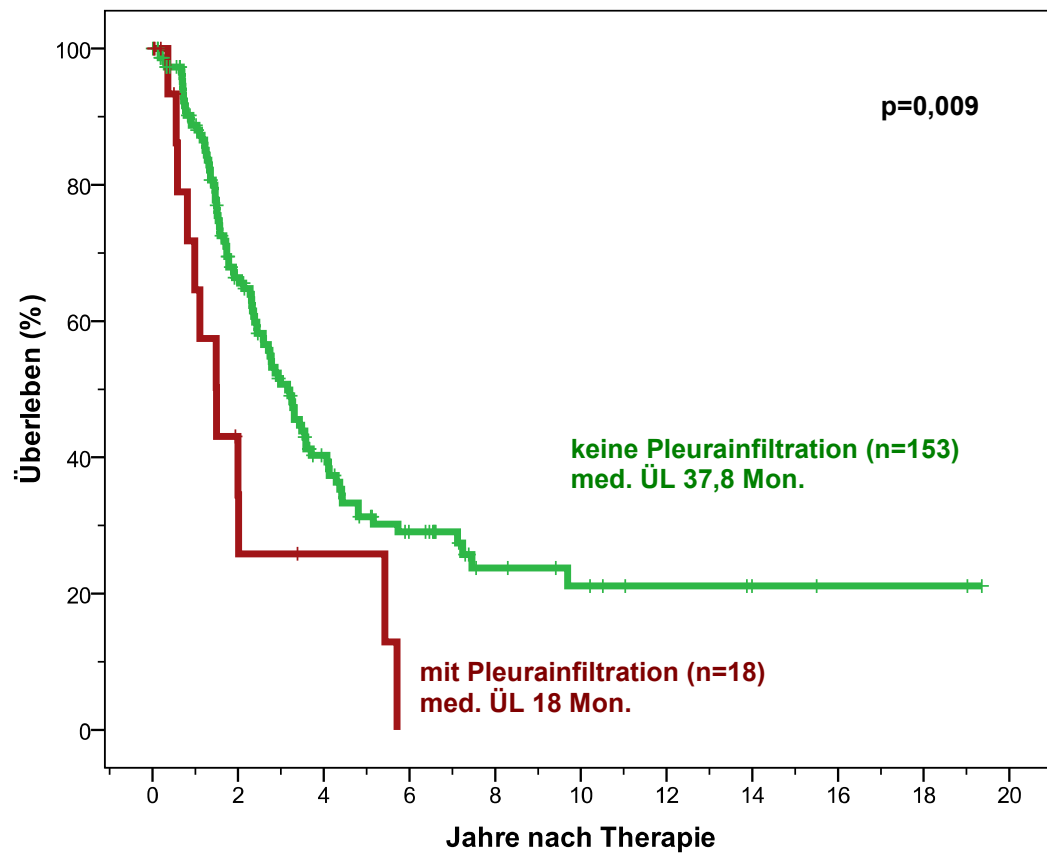


Abb. 17: Einfluss der Pleurainfiltration auf das Überleben im Gesamtkollektiv.

3.11.2 Einfluss des Operationsverfahrens auf das Überleben

Der Umfang der durchgeführten Lungenresektion hatte keinen Einfluss auf das Überleben (Tab. 27). Nach atypischer Resektion lag das mediane Überleben bei 34,3 Monaten, nach Segmentresektion bei 27,4 Monaten, nach Lobektomie bei 41,8 Monaten, nach Pneumonektomie bei 37,8 Monaten und nach Bilobektomie bei 8,3 Monaten.

Eingriff	Häufigkeit n/(%)	Medianes ÜL in Monaten [Konfidenzintervall]	p
Atypische Resektion	110 (64,3)	34,3 [23,4-45,2]	
Segmentresektion	21 (12,3)	27,4 [15,2-39,6]	
Lobektomie	28 (16,4)	41,8 [28,5-55,0]	
Pneumonektomie	8 (4,7)	37,8 [7,4-68,3]	
Bilobektomie	4 (2,3)	8,3 [0-39,6]	
Insgesamt	171 35,2	[27,3-43,2]	0,135

Tab. 27: Einfluss des Operationsverfahrens auf das Überleben.

3.11.3 Einfluss der Lymphadenektomie auf das Überleben

Bei 89 Patienten (42 weibliche, 47 männliche) wurde zusätzlich zu der Metastasenresektion eine systematische mediastinale und hiläre Lymphadenektomie vorgenommen.

Um den Einfluss der Lymphadenektomie auf das Überleben zu prüfen wurde das Überleben der Patienten nach Lymphadenektomie mit dem Überleben des Patientenkollektivs vor 1995 verglichen (n=82), in welchem keine systematische Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Es fand sich kein signifikanter Einfluss der

ERGEBNISSE

Lymphadenektomie auf das Überleben (32,4 Monate nach vs. 39,0 Monate ohne Lk-Dissektion, $p=0,607$) (Abb. 18).

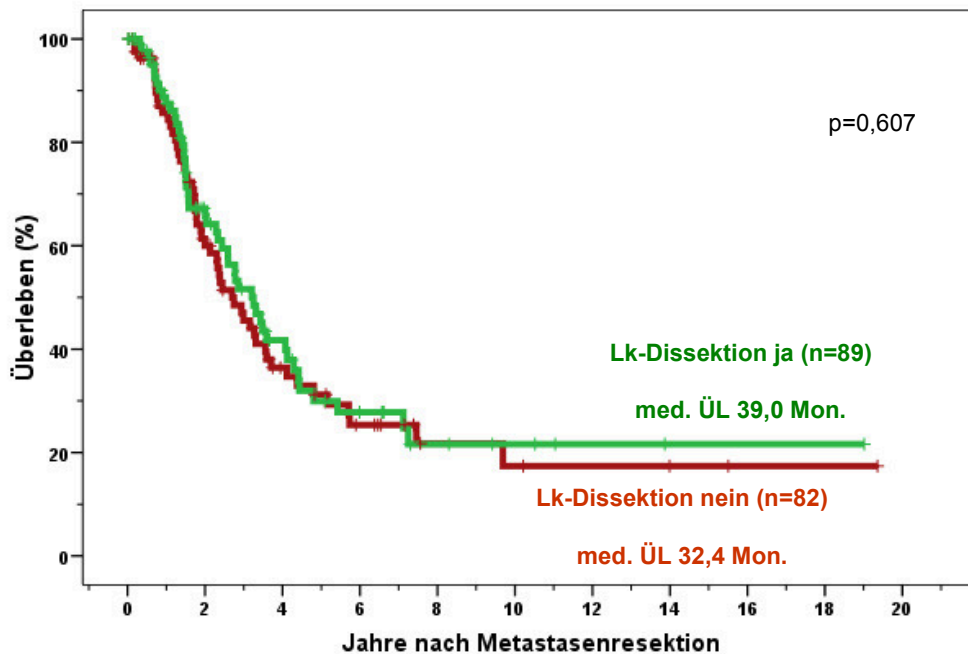


Abb. 18: Einfluss der Lymphadenektomie auf das Überleben

Bei den R0-resezierten waren es 79 Patienten, bei welchen zusätzlich zu der Metastasenresektion, eine systematische mediastinale und hiläre Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Um den Einfluss der Lymphadenektomie auf das Überleben zu prüfen wurde analog zum Gesamtkollektiv das Überleben der R0-resezierten Patienten nach Lymphadenektomie mit dem Überleben im R0-resezierten Patientenkollektiv vor 1995 verglichen ($n=82$), in welchen keine systematische Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Lymphadenektomie auf das Überleben (35,9 Monate nach vs. 41,1 Monate ohne Lymphknotendissektion, $p=0,742$).

3.11.4 Einfluss positiver thorakaler Lymphknoten auf das Überleben

Tumorinfiltrierte thorakale Lymphknoten sind ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben. Patienten, bei denen keine tumorbefallenen Lymphknoten nachzuweisen waren hatten ein medianes Überleben von 43 Monaten. Im Gegensatz dazu war das mediane Überleben bei Patienten mit positiven mediastinalen/hilären Lymphknoten mit 14,7 Monaten signifikant kürzer ($p=0,004$).

ERGEBNISSE

Der Ort der Lymphknotenmetastasierung (mediastinal/hilär) hatte keinen Einfluss auf die Prognose. Patienten mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen hatten ein medianes Überleben von 11,9 Monaten. Patienten mit hilären Lymphknotenmetastasen ein medianes Überleben von 18 Monaten und Patienten mit mediastinalen und hilären Lymphknotenmetastasen ein Überleben von 10,9 Monaten ($p>0,7$) (Tab. 28, Abb. 19).

Thorakale LK	Häufigkeit (%)	Medianes ÜL in Monaten	p
negativ	71 (79,8%)	43 [27,1 - 58,8]	0,004
positiv	18 (20,2%)	14,7 [3,5 - 25,8]	

Tab. 28: Einfluss des thorakalen Lymphknotenbefalls auf das Überleben bei Patienten mit Lymphadenektomie (Alle Patienten mit Lymphadenektomie, n=88)

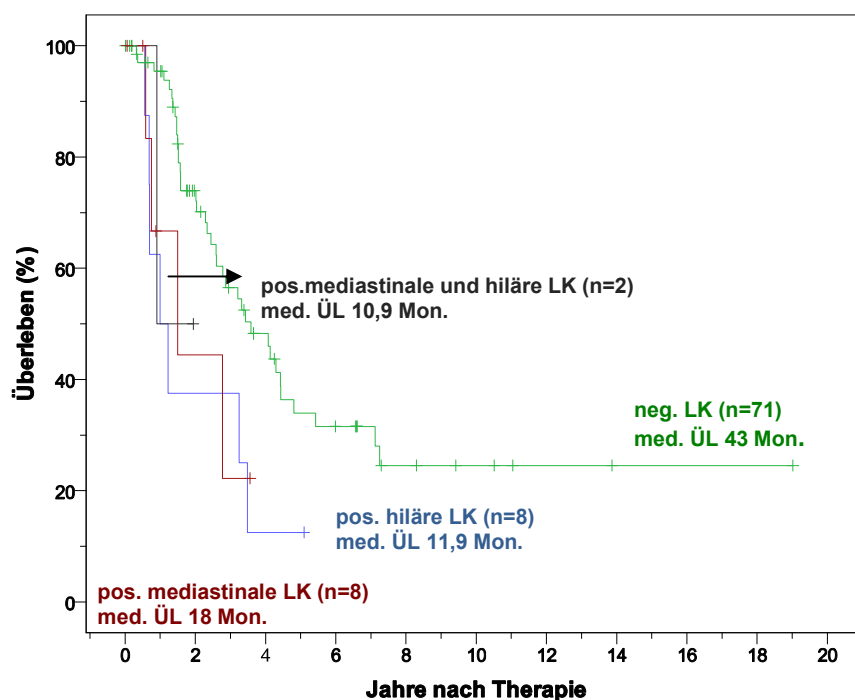


Abb. 19: Einfluss der Lymphknotenlokalisation auf das Überleben bei allen Patienten mit Lymphadenektomie.

3.11.5 Einfluss von Metastasenanzahl, -größe und -lokalisation sowie des zeitlichen Auftretens der Metastasen auf das Überleben

Im Weiteren wurde der Einfluss der Metastasenanzahl, -größe, der Lokalisation und des Auftretens der Metastasen auf das Überleben untersucht.

Patienten mit solitären Lungenmetastasen hatten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit 2 oder mehr Lungenmetastasen ($p=0,002$), (Tab. 29). Die Größe der Metastasen ($<4\text{cm}$, $\geq 4\text{cm}$), das zeitliche Auftreten der Metastasen in Bezug zu dem Primärtumor (synchron, metachron) und ein- oder zweiseitiges Auftreten der Metastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Tab. 29).

Einflussgröße	Häufigkeit (%)	Medianes ÜL in Monaten	p
Metastasenanzahl			0,002
1	99 (57,9%)	43 [30,5-55,4]	
≥ 2	72 (42,1%)	27,4 [18,9-35,9]	
Metastasengröße (max. Ø)			0,173
$< 4\text{ cm}$	140 (81,9%)	35,9 [28,8-43,0]	
$\geq 4\text{ cm}$	31 (18,1%)	25,6 [8,3-42,9]	
Lokalisation der Metastasen			0,581
unilateral	127 (74,3%)	32,9 [22,0-43,9]	
bilateral	44 (25,7%)	35,2 [29,2-41,3]	
Auftreten der Metastasen			0,183
metachron	136 (79,5%)	38,5 [29,8-47,2]	
synchron	35 (20,5%)	31,2 [19,9-42,4]	

Tab. 29: Einfluss der Metastasencharakteristika auf das Überleben im Gesamtkollektiv

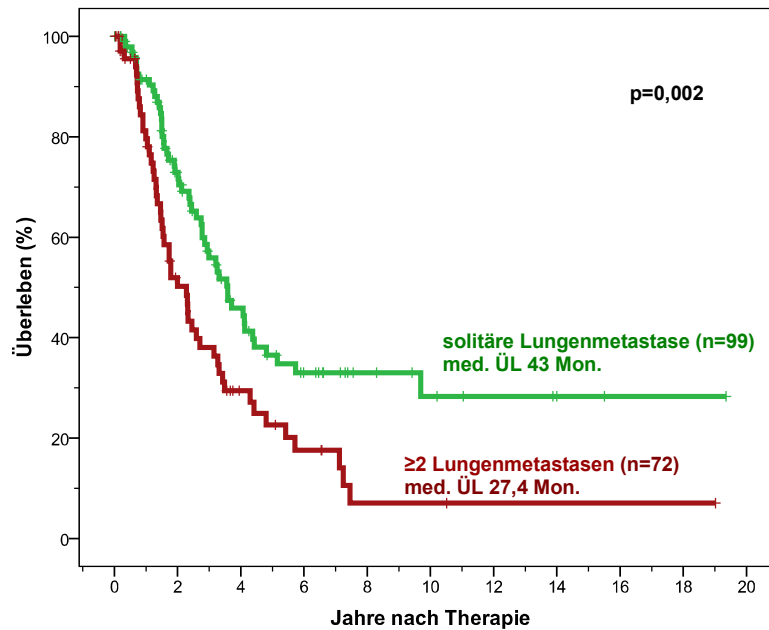


Abb. 20: Einfluss der Metastasenanzahl (1 vs. ≥2) auf das Überleben im Gesamtkollektiv.

3.11.6 Einfluss von Mehrfachresektionen auf das Überleben

Die vereinfachte Vorstellung, dass die Patienten die mehrfach reseziert werden aufgrund des Wiederauftretens von Metastasen auch eine schlechtere Prognose haben erfasst nicht die ganzen Begleitumstände. So ist es z.B. möglich, dass Patienten nur einmal aufgrund technischer Inoperabilität chirurgisch behandelt werden können. (Tab. 30).

Lungenmetastasenoperationen	Häufigkeit (%)	Medianes ÜL in Monaten	5 Jahres-Überleben	p
Einmal	115 (67,3%)	31,1 [21,3-40,8]	31%	0,905
Mehrfach	56 (32,7%)	38,5 [31,4-45,6]	26%	

Tab. 30: Einfluss der Anzahl der Lungenmetastasenoperationen auf das Überleben im Gesamtkollektiv

3.12 Univariate Analyse der Prognoseparameter auf das Überleben

Einen Überblick über die Auswertung der univariaten Analyse zeigt Tab. 31. In der univariaten Analyse konnten der positive Nodalstatus und das UICC-Stadium III/IV des Primärtumors sowie ein erhöhter präoperativer CEA-Wert, $\geq 3,4$ ng/ml als signifikante Prognosefaktoren identifiziert werden, die negativ mit dem Überleben korrelieren. Darüber hinaus korrelierte die Radikalität der Metastasektomie R1/2 vs. R0, der Nachweis tumorbefallener mediastinaler und hilärer LK, die Anzahl pulmonaler Metastasen ≥ 2 sowie die Infiltration der Pleura visceralis und parietalis mit einem schlechteren Überleben.

Bei der differenzierten Betrachtung der Patienten mit Kolon- bzw. Rektumkarzinom (unteres 2/3) finden sich Unterschiede der Prognosefaktoren. Bei Patienten mit Kolonkarzinom sind die Radikalität der Metastasektomie, die Anzahl der pulmonalen Metastasen sowie die Pleurainfiltration Prognosefaktoren für das Überleben. Im Gegensatz dazu sind bei Patienten mit Rektumkarzinom der ASA-Score, die Radikalität sowie tumorbefallene mediastinale und hiläre LK Prognosefaktoren für das Überleben (Tab. 31).

Parameter	p		
	Kolorektal	Kolon	Rektum
Patientenmerkmale			
Alter der Patienten (cut-off Median 62,7 J)	0,643	0,937	0,514
Geschlecht der Patienten	0,672	0,683	0,418
ASA (ASA III/IV vs. I/II)	0,306	0,239	0,047
Primärtumorcharakteristika			
Lokalisation des Primärtumors (Kolon vs. Rektum)	0,965		
pT (pT3/ T4 vs. pT1/ T2)	0,461	0,991	0,401
pN (pN1/pN2 vs. pN0)	0,023	0,155	0,076
pM(pM1 vs. pM0)	0,587	0,739	0,555
Grading des Primärtumors G3/G4 vs. G1/G2	0,984	0,245	0,328
UICC-Stadium des Primärtumors (III/IV vs. I/II)	0,028	0,182	0,074
Tumorfrees Intervall (<12 vs. ≥ 12Mon.)	0,098	0,088	0,468
Präop. CEA < vs. ≥ 3,4 ng/ml	0,033	0,252	0,071
Adjuvante Therapie nach Primärtumor- OP	0,413	0,424	0,686
Operationsspezifische Merkmale			
Radikalität der Metastasenresektion (R1/2 vs. R0)	0,001	0,010	0,001
Pleurainfiltration	0,009	0,009	0,149
Thorakale LK (positive vs. negative)	0,004	0,883	0,001
Metastasenanzahl (1 vs. ≥ 2)	0,002	0,013	0,054
Metastasendurchmesser (≥ 4 cm vs. < 4 cm)	0,173	0,569	0,222
Bilaterales vs. unilaterales Auftreten	0,581	0,893	0,537
Synchrones vs. metachrones Auftreten	0,183	0,263	0,376
Einfach- vs. Mehrfachresektion	0,905	0,885	0,820

Tab. 31: Einfluss der untersuchten Parameter auf das Überleben nach Metastasenresektion in der univariaten Analyse

3.13 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben

In einer logistischen Regression wurden die Faktoren untersucht, die in der univariaten Analyse für das Gesamtkollektiv ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ aufwiesen. Das waren die Radikalität der Metastasenresektion, die Metastasenanzahl, der thorakale Lymphknotenbefall, erhöhte CEA-Werte, der Nodalstatus, das UICC-Stadium des Primärtumors und die Pleurainfiltration.

Im nächsten Schritt wurde in der multivariaten Analyse untersucht, welche dieser Faktoren unabhängige Risikofaktoren für das Überleben sind. Das Ergebnis dieser Analyse zeigt Tab. 32.

	Kolorektal		Kolon		Rektum	
Prognosefaktor	relatives Risiko [95% CI]	p	relatives Risiko [95% CI]	p	relatives Risiko [95% CI]	p
Radikalität R0 vs. R1/R2	4,0 [1,4-11,8]	0,012	5,2 [1,7-15,8]	0,004	5,5 [2,0-15,0]	0,001
Positive mediastinale/hiläre LK	3,6 [1,6-8,3]	0,002	-	-	7,7 [2,8-21,7]	<0,001
UICC III/IV vs. I/II	2,7 [1,2-6,0]	0,016	-	-	-	-
Pleurainfiltration	2,6 [1,2-5,7]	0,017	-	-	-	-

Tab. 32: Einfluss der untersuchten Parameter auf das Überleben nach Metastasenresektion in der multivariaten Analyse

3.14 Ergebnisse der univariaten Analyse zum Einfluss der Prognoseparameter auf das Überleben nach kurativer Resektion (R0)

In 154 Fällen konnte eine R0-Resektion erzielt werden. Da die R0 Resektion ein entscheidender Faktor für das Überleben ist und auch von anderen als unabhängiger Prognosefaktor etabliert wurde, stratifizierten wir die Patienten in einer Gruppe mit erfolgter R0 Resektion und einer mit R1/2 Resektion [10-11]. Die univariate Analyse der Patienten nach R0 Resektion zeigte, dass die UICC Stadien III, IV und befallene mediastinale/hiläre Lymphknoten mit einer schlechteren Prognose verbunden sind. Die multivariate Analyse dieser Patientengruppe erbrachte als unabhängigen Prognosefaktoren für das Überleben die Pleurainfiltration, die Metastasenanzahl und die mediastinalen/hilären Lymphknotenmetastasen. Die Tab. 33 verschafft einen Überblick über den Einfluss der jeweils erhobenen Parameter auf das Überleben der Patienten nach R0-Resektion.

Parameter	p		
	Kolorektal	Kolon	Rektum
Patientenmerkmale			
Alter der Patienten (cut-off Median 62,7 J)	0,508	0,965	0,319
Geschlecht der Patienten	0,627	0,465	0,257
ASA (ASA III/IV vs. I/II)	0,589	0,050	0,058
Primärtumorcharakteristika			
pT (pT3/ T4 vs. pT1/ T2)	0,515	0,906	0,416
pN (pN1/pN2 vs. pN0)	0,044	0,152	0,141
pM(pM1 vs. pM0)	0,762	0,880	0,478
Grading des Primärtumors G3/G4 vs. G1/G2	0,953	0,406	0,464
UICC-Stadium des Primärtumors (III/IV vs. I/II)	0,053	0,254	0,108
Lokalisation (Mittleres und unteres Rektum vs. Kolon und oberes Rektum)	0,261	-	-
Tumorfrees Intervall (<12 vs. ≥ 12Mon.)	0,111	0,131	0,410
Präop. CEA < vs. ≥ 3,4 ng/ml	0,130	0,490	0,173
Adjuvante Therapie nach Primärtumor- OP	0,786	0,811	0,899
Operationsspezifische Merkmale			
Pleurainfiltration	0,036	0,006	0,441
Thorakale LK (positive vs. negative)	0,017	0,720	<0,001
Metastasenanzahl (1 vs. ≥ 2)	0,012	0,046	0,116
Metastasendurchmesser (≥ 4 cm vs. < 4 cm)	0,158	0,517	0,226
Bilaterales vs. unilaterales Auftreten	0,226	0,654	0,212
Synchrones vs. metachrones Auftreten	0,312	0,517	0,389
Einfach- vs. Mehrfachresektion	0,544	0,586	0,709

Tab. 33: Ergebnisse der univariaten Analyse in Hinblick auf den Einfluss der erhobenen Parameter im R0- Kollektiv

3.15 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das Überleben nach kurativer Resektion (R0)

Auch für die R0-Resezierten wurden in einer logistischen Regression alle Faktoren untersucht, die in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ aufwiesen. Das waren die Metastasenanzahl, der thorakale Lymphknotenbefall, der Nodalstatus des Primärtumors und die Pleurainfiltration.

Im nächsten Schritt wurde in der multivariaten Analyse untersucht, welche dieser Faktoren unabhängige Risikofaktoren für das Überleben sind. Das Ergebnis dieser Analyse zeigt Tab. 34.

	Kolorektal		Kolon		Rektum	
Prognosefaktor	relatives Risiko [95% CI]	p	relatives Risiko [95% CI]	p	relatives Risiko [95% CI]	p
pos. mediastinale/hiläre LK	2,3 [1,1-4,7]	0,025	-	-	7,7 [2,8-21,3]	<0,001
Metastasenanzahl ≥ 2 vs. <2	1,7 [1,1-2,5]	0,013	-	-	-	-
Pleurainfiltration	2,4 [1,0-5,6]	0,053	4,2 [1,4-13,0]	0,012	-	-

Tab. 34: Einfluss der untersuchten Parameter auf das Überleben nach Metastasenresektion in der multivariaten Analyse

4. Diskussion

Die Entstehung von Metastasen in einem Zielorgan wird historisch durch 2 Theorien erklärt, der hämodynamischen Theorie von Ewing [35] und der „seed and soil“-Theorie von Paget [36]. Nach der hämodynamischen Theorie ist die Entwicklung von Metastasen im jeweiligen Gewebe von mechanischen Faktoren abhängig, die aus der Anatomie des Gefäßsystems resultieren. Diese Theorie kann jedoch nicht immer die bevorzugte Metastasierung von Primärtumoren an Zielorganen erklären. Die vornehmliche Metastasierung von Mamma- und Prostatakarzinomzellen in den Knochen lässt vermuten, dass Tumorzellen weitere Eigenschaften besitzen, die die Adhäsion und Invasion in den Knochen begünstigen. Die Theorie von Paget scheint zur Erklärung dieser Vorgänge besser geeignet. Seed (=Saat) beschreibt hierbei die Tumorzellen mit Metastasierungsverhalten während Soil (=Boden) das Mikromilieu des Zielorgans repräsentiert. Die Metastasierung ist erst möglich, wenn „seed and soil“ kompatibel sind. Der Nachweis von Chemokinen und Chemokinrezeptoren, die das „Homing“ von Zellen regeln, scheint eine mögliche Erklärung für das Metastasierungsverhalten in spezifische Organsysteme zu sein. Bei den kolorektalen Karzinomen ist neben der Leber häufig die Lunge ein Zielorgan von Fernmetastasen. Die Leber und die Lunge stehen in direkter vaskulärer und lymphatischer Verbindung mit dem Gastrointestinaltrakt. Es wird vermutet, dass ihr dichtes Kapillarsystem als Filter für zirkulierende Tumorzellen fungiert und darüber hinaus eine geeignete Mikroumgebung für die Tumorzellimplantation und das Tumorzellwachstum liefert [37 - 38].

Bei Patienten mit Lungenmetastasen kolorektalen Ursprungs hat sich die Lungenmetastasenresektion als überlebensverlängernde Therapiemaßnahme seit mehreren Jahren etabliert. Während die 5-Jahres Überlebensrate bei Patienten mit unbehandelten kolorektalen Metastasen weniger als 5% beträgt [39], führt die chirurgische Behandlung in selektierten Fällen zu einer signifikanten Überlebensverlängerung. In einigen Studien konnte eine 5-Jahres Überlebensrate bis zu 61,4% dokumentiert werden [40]. Die perioperative Mortalität und die Morbidität sind gering und schwanken in einzelnen Studien zwischen 0 und 4% [41], [11]. Die 30 Tage-Letalität wird in wenigen Studien angegeben und liegt zwischen 0

DISKUSSION

und 2,5% [42]. In unserer Studie ergab sich eine 30 Tage-Letalität von 1,3%. Die Todesursache der 3 Patienten, die innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstarben, war keine unmittelbare Operationsfolge. Die häufigsten beobachteten postoperativen Komplikationen waren Nachblutungen und Atelektasen. Die Gesamtmorbidität lag bei 6,3%.

Trotz der guten Langzeitergebnisse profitieren nicht alle Patienten von einer radikalen chirurgischen Resektion von Lungenmetastasen. Im Weiteren wird auf die wichtigsten Einflussfaktoren eingegangen und es wird mit den jeweiligen Literaturergebnissen verglichen.

Im höheren Alter wird das Knochenmark zunehmend durch Fettgewebe ersetzt. Daher nimmt die Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen ab. Die weißen Blutkörperchen sind wesentliche Bestandteile des Immunsystems. So sinkt die Immunabwehr und das Immunsystem ist nicht mehr so leistungsfähig. Aus der nachlassenden Immunfunktion ergibt sich eine erhöhte Infektanfälligkeit. Man kann zudem annehmen, daß auch die Abwehr gegen die Tumorzellen nachläßt. In unserer Studie konnte weder in der uni- noch in der multivariaten Analyse ein Einfluss des Alters und Geschlechts auf das Überleben festgestellt werden. Es findet sich eine Studie, in der das Alter einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Iizasa et al. [43] entfernten zwischen 1983 und 2003 bei 75 Patienten Lungenmetastasen eines kolorektalen Karzinoms. Patienten über 60 Jahre hatten ein signifikant schlechteres Überleben in der multivariaten Analyse als jüngere Patienten [43]. Da Patienten jenseits des 60 Lebensjahres eventuell hohe Komorbiditäten aufweisen ist zu vermuten, daß der Überlebensnachteil auf altersspezifische Erkrankungen zurückgeführt werden kann. Eine altersspezifische Sterberate wurde von Iizasa et al. nicht angegeben.

In keiner der Studien findet sich ein Einfluss des Geschlechts auf das Überleben.

Trotz radikaler Resektion von Lungenmetastasen können im weiteren Krankheitsverlauf erneute Metastasen oder ein Lokalrezidiv auftreten. Auch in dieser Situation besteht Hoffnung auf einen positiven Langzeitverlauf. Wir konnten bei 56 Patienten keinen signifikanten Einfluss der Mehrfachresektionen auf das Überleben

DISKUSSION

feststellen. Die 5 Jahres-Überlebensrate nach Mehrfachresektionen wurde von Saito (23 Patienten mit Mehrfachresektion) [44], Pfannschmidt (24 Patienten mit Mehrfachresektion) [45], Welter (31 Patienten mit Mehrfachresektion) [16] et al. untersucht und betrug 24,5%, 54,6% und 46% in den oben angegeben Studien. In keiner der Studien konnte ein signifikant schlechteres Überleben durch die Mehrfachresektion nachgewiesen werden. In unserer Studie betrug die 5 Jahres-Überlebensrate nach Mehrfachresektionen 26% und es fand sich keine vermehrte Morbidität nach wiederholten pulmonalen Resektionen. Auch Welter et al. berichteten über keine erhöhte perioperative Letalität nach Mehrfachresektionen [16].

In den Anfangsjahren der Lungenmetastasen Chirurgie wurden vornehmlich Patienten mit langem tumorfreien Intervall und solitären Metastasen behandelt. Patienten mit nur einer Metastase haben eine geringere Tumorlast als Patienten mit multiplen Metastasen. Bei multiplen Metastasen ist dementsprechend die Wahrscheinlichkeit eine R0 Situation durch die Metastasektomie zu erreichen geringer. Mit der Verbesserung der Operationstechniken und der anästhesiologischen Verfahren wurden zunehmend auch Patienten mit multiplen Metastasen und synchronem Auftreten der Metastasen für die chirurgische Therapie vorgesehen. In unserer Studie konnte im Gesamtkollektiv sowie in der Subgruppe der Patienten mit primärem Kolonkarzinom lediglich in der univariaten Analyse ein signifikant längeres Überleben von Patienten mit einer solitären Metastase dokumentiert werden, nicht jedoch in der multivariaten Analyse. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnten einige Autoren zeigen, daß die Patienten mit solitären Metastasen ein besseres Outcome haben im Vergleich zu denen mit multiplen Metastasen [16], [43], [46 - 48]. In der Mehrzahl der Studien jedoch konnte kein signifikanter Einfluss der Anzahl der Lungenmetastasen auf das Überleben festgestellt werden [45], [49 - 56]. Auch das einseitige oder zweiseitige Vorkommen von Metastasen scheint keinen Einfluß auf die Prognose der Patienten mit pulmonalen Metastasen zu haben. Wir fanden in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss der Lateralität auf das Überleben, so daß ein gleichzeitiges Vorliegen von Lungenmetastasen in beiden Lungenflügeln für uns keine Kontraindikation zur Metastasektomie darstellt. Der Einfluss des bilateralen bzw. unilateralen Auftretens von Lungenmetastasen auf das Überleben wurde in keiner uns bekannten Studie untersucht. In einigen Studien wurde indes der

DISKUSSION

Einfluss einer bilateralen Thorakotomie (Sternotomie oder Clamshell-Inzision) auf das Überleben untersucht. Nur in den Studien von Pfannschmidt et al. [45] und Saito et al. [44] wurden bilaterale Thorakotomien beschrieben. Auch in diesen Studien konnte kein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit in der multivariaten Analyse zwischen den verschiedenen Operationstechniken demonstriert werden.

Die Prävalenz mediastinaler und hilärer Lymphknotenmetastasen wurde in einer großen Autopsiestudie untersucht. Abrams et al. konnten bei 330 von insgesamt 1000 autopsierten Patienten mit pulmonalen Metastasen extrapulmonaler solider Tumoren mediastinale Lymphknotenmetastasen nachweisen [57]. Die systematische mediastinale und hiläre Lymphknotendissektion ist fester Bestandteil der chirurgischen Therapie des Bronchialkarzinoms. Darüber hinaus ist sie ein integraler Bestandteil eines differenzierten Tumorstagings und stellt die Basis für die weiter führenden Therapiemodalitäten dar. Im Rahmen der mediastinalen und pulmonalen Metastasen Chirurgie konnte sich die systematische Lymphknotendissektion bislang nicht etablieren und die Bedeutung der Lymphknotenmetastasen im Rahmen der Metastasen Chirurgie bleibt weiterhin unklar. Nur wenige Studien untersuchten die Lymphadenektomie begleitend zur Lungenmetastasenresektion [13], [16], [22], [58]. In den meisten Studien wurden die Lymphknoten nicht systematisch entsprechend dem Schema von Naruke et al. entfernt. Es wurden lediglich vergrößerte Lymphknoten biopsiert oder entnommen (sampling), wenn radiologisch der Verdacht auf Vorliegen infiltrierter Lymphknoten bestand. Melloni et al. z.B. berichten, dass von den 81 Patienten, die sich einer Lungenmetastasenentfernung kolorektalen Ursprungs unterzogen haben, nur in 27 Fällen bei größeren Resektionen (Lobektomien und Pneumonektomien) eine systematische Lymphknotendissektion durchgeführt wurde. Lymphknotensampling wurde bei 12 Patienten im Rahmen einer atypischen Resektion durchgeführt. In dieser Studie war der Anteil der Patienten mit mediastinalen Lymphknotenmetastasen mit 10% weitaus geringer als in anderen Studien, was durch das nicht systematische Vorgehen erklärt werden kann. Im Gegensatz zu Melloni wurden in der Arbeit von Pfannschmidt et al. [45] alle Patienten einer systematischen Lymphknotendissektion unterzogen. Diese umfasste 4 Kompartimente auf der rechten Thoraxseite (paratracheales, infracarinales, inferiores

DISKUSSION

mediastinales und hiläres) und 4 auf der linken (aortales, infracarinales, inferiores mediastinales und hiläres). In dieser Studie wurde bei 32 der insgesamt 167 Patienten (19%) eine Infiltration von hilären und/oder mediastinalen Lymphknotenmetastasen festgestellt. Die multivariate Analyse zeigte ein statistisch signifikant schlechteres Überleben der Patienten mit thorakalem Lymphknotenbefall verglichen zu den Patienten ohne Lymphknotenmetastasen. Darüber hinaus war das mediane Überleben für die Subgruppe von Patienten mit nur hilären Lymphknotenmetastasen länger im Vergleich zu der Subgruppe der Patienten mit hilären und mediastinalen Lymphknotenmetastasen. Bei 15 der 84 Patienten mit einer solitären Metastase wurde ein Lymphknotenbefall durch die systematische Lymphknotendisektion diagnostiziert. In unserem Patientenkollektiv führten wir ab 1995 begleitend zur Metastasenresektion eine systematische mediastinale und hiläre Lymphadenektomie durch. In der retrospektiven Analyse ist der thorakale Lymphknotenbefall ein signifikanter Prädiktor für das Überleben. Im Gegensatz jedoch zur Studie von Pfannschmidt et al. [45] findet sich in unserer Studie lediglich ein Trend für ein verlängertes Überleben und kein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, bei denen eine systematische mediastinale und hiläre Lymphadenektomie durchgeführt wurde. Möglicherweise ist dies auf die geringe Anzahl der untersuchten Patienten zurückzuführen. Die Komplikationsrate nach Lymphknotendisektion ist gering und nicht signifikant. Basierend auf unseren Ergebnissen und denen von Pfannschmidt et al. [45] sollte bei allen Patienten mit pulmonalen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms eine systematische Lymphknotendisektion erfolgen. Möglicherweise kann das Überleben der Patienten, die zusätzlich zu den Lungenmetastasen Lymphknotenmetastasen aufweisen, durch Einleiten einer targeted Therapie oder Chemotherapie verbessert werden, da Lymphknotenmetastasen ein unabhängiger negativer Prognosefaktor für das Überleben sind.

Die chirurgische radikale Entfernung von Tumoren ist von großer Bedeutung für die Prognose. Inwiefern die komplette (R0) Resektion von Organmetastasen für den weiteren Verlauf der Erkrankung von Bedeutung ist konnte bislang in keiner Studie sicher geklärt werden. In 4 Studien wurde der Einfluss der Radikalität auf das Überleben untersucht und nur in den 2 dieser Studien konnte ein signifikanter

DISKUSSION

Einfluss der Radikalität auf das Überleben festgestellt werden [10 - 11]. In den meisten Studien wurde der Einfluss der Radikalität auf das Überleben nicht untersucht. In unserer Studie ist der Einfluss der Radikalität auf das Überleben signifikant ($p=0,001$) und steht im Einklang mit den Ergebnissen des Internationalen Registerzentrums für Lungenmetastasen (IRLM) [39].

Das CEA ist ein Glykoprotein (Molekulargewicht: 180.000) aus der Immunglobulin-Superfamilie. CEA-Spiegel im Serum weisen abhängig vom angewandten Testverfahren eine obere Referenzgrenze von 3-5 ng/ml auf. Im eigenen Zentrum liegt der Referenzgrenzwert bei $< 3,4$ ng/ml. Abfallende CEA-Werte nach therapeutischen Maßnahmen sprechen für eine Reduzierung des Tumorumfanges. Nach erfolgter kurativer Operation normalisiert sich der CEA-Spiegel im Laufe von 6-8 Wochen. Kein oder ein nur geringer Abfall des CEA-Spiegels spricht für eine unvollständige Tumorentfernung. Entscheidend ist dabei nicht der einzeln gemessene CEA-Wert sondern der zeitliche Verlauf dieses Tumormarkers. Unsere Ergebnisse zeigen eine 5-Jahres Überlebensrate der Patienten mit erhöhtem CEA-Wert ($\geq 3,4$ ng/ml) von 23%, während Patienten mit normalem CEA-Wert ($< 3,4$ ng/ml) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 42% aufwiesen. In der multivariaten Analyse war der CEA-Wert $< 3,4$ ng/ml jedoch kein unabhängiger Prognosefaktor. Es finden sich neun Studien, in denen ein erhöhter CEA-Wert (>5 ng/ml oder >10 ng/ml) mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist und sieben Studien, in denen der CEA-Wert keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. In den Studien von Saito [44], Pfannschmidt [45], Sakamoto [53], Higashiyama [49], Lee [52], und Rena [59] zeigte sich, dass Patienten mit einem erhöhten CEA-Wert eine mittlere 5-Jahres Überlebensrate von 18,9% hatten (0 - 36%). Patienten mit einem CEA-Wert im Normbereich hatten ein 5-Jahres-Überleben von 59,3% (42,7% - 86,9%). Higashiyama et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse von 100 Patienten mit pulmonalen Metastasen kolorektalen Ursprungs ein gehäuftes Auftreten von extrathorakalen Metastasen, speziell Hirnmetastasen bei erhöhtem CEA Wert vor der Thorakotomie [49]. Einen solchen Zusammenhang konnten wir in unserem Patientengut nicht nachweisen. Ein Problem bei der Bestimmung der CEA-Werte liegt in der großen Varianz, die insbesondere durch Einflüsse wie Rauchen beeinflusst werden kann. Unter diesem Hintergrund sind auch die eigenen Ergebnisse kritisch zu

DISKUSSION

betrachten. Nur Werte > 15 ng/ml sind als eindeutig malignitätsverdächtig zu werten. Der Vergleich der Studien wird zudem durch unterschiedliche Referenzbereiche erschwert, die für die Untersuchung herangezogen werden.

In der multivariaten Analyse des Gesamtkollektives konnten wir ein signifikant längeres Überleben der Patienten im UICC-Stadium I/II im Vergleich zu den Patienten im Stadium III/IV feststellen. Die einzelnen UICC-Stadien wurden in Tab. 2 aufgeführt. Das TNM-Stadium des Primärtumors hingegen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Resektion pulmonaler Metastasen. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen hat das TNM-Stadium des Primärtumors in den meisten Studien keinen Einfluss auf das Überleben. Lediglich Melloni et al. konnten in ihrem Patientenkollektiv einen signifikanten Einfluss des TNM-Stadiums des Primärtumors auf das Überleben feststellen [10].

Das Tumor-Grading ist ein Maß des Reifungsgrades der Tumorzellen und sagt aus, wie stark die Zellen normalen Zellen ähneln bzw. wie weit sie sich in ihrem Erscheinungsbild in Richtung Bösartigkeit davon entfernt haben. In unserer Studie wurden Patienten mit Tumor-Grading G1/G2 denjenigen mit Tumorgrading G3/G4 gegenübergestellt. Es fand sich kein signifikanter Einfluss des Tumorgradings auf das Überleben. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fand sich in zwei Studien ein Einfluss des Grading des Primärtumors auf das Überleben. So konnten Ike et al. [50] sowie Kanemitsu et al. [46] ein signifikant längeres Überleben der Patienten mit gut differenzierten Adenokarzinom feststellen (G1/2). Möglicherweise sind die unterschiedliche Ergebnisse darauf zurückzuführen, daß das histologische Grading kolorektaler Karzinome nicht unbeträchtlichen Schwankungen je nach Untersucher unterliegt [60]. Dieses gilt besonders für das früher übliche drei- oder vierstufige Grading. Deshalb wird heute das zweistufige Grading bevorzugt (low grade = G1,2 vs. high grade = G3,4).

Die hämatogene Fernmetastasierung erfolgt beim kolorektalen Karzinom dem venösen Abfluss über das Pfortadersystem folgend am häufigsten in die Leber. Zweithäufigster Metastasierungsort ist die Lunge. Im Vergleich zum Kolonkarzinom treten beim Rektumkarzinom häufiger Lungenmetastasen auf, da das untere und

DISKUSSION

mittlere Rektumkarzinom im Gegensatz zum Kolon- und oberen Rektumkarzinom neben der portalen venösen Drainage auch eine Drainage über die Venae haemorrhoidales inferiores in die V. cava inferior besitzt. In unserer Studie wurde das Überleben der Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinom in einer Subgruppenanalyse gesondert ausgewertet. Patienten mit Primärtumorlokalisation im Kolon und oberen Rektum wurden Patienten mit Primärtumorlokalisation im mittleren und unteren Rektum gegenübergestellt. Wir konnten keinen signifikanten Einfluss der Lokalisation des Primärtumors auf das Überleben in der multivariaten Analyse feststellen. Es fanden sich jedoch unterschiedliche Prognosefaktoren für das Überleben in beiden Gruppen. Bei Patienten mit einem Tumor im Kolon und oberen Rektum sind die Radikalität der Metastasektomie, die Anzahl der pulmonalen Metastasen sowie die Pleurainfiltration Prognosefaktoren für das Überleben. Im Gegensatz dazu sind bei Patienten mit einem Tumor in den unteren zwei Dritteln des Rektums der ASA-Score, die Radikalität sowie tumorbefallene mediastinale und hiläre LK Prognosefaktoren für das Überleben. Die Radikalität ist in beiden Patientengruppen ein unabhängiger Prognosefaktor des Überlebens. Mediastinale und hiläre Lymphknotenmetastasen erweisen sich nur bei den Rektumkarzinompatienten als Prognosefaktor für das Überleben. Kolonkarzinome metastasieren in der Regel zuerst lymphogen und später auch hämatogen. Die frühe Sensibilisierung des Immunsystems der Patienten gegenüber Tumorantigenen in tumorbefallenen Lymphknoten könnte sich bei den im Verlauf auftretenden thorakalen Metastasen oder bei dem Lymphknotenbefall im Rahmen der Lungenmetastasierung günstig auswirken.

Eine differenzierte Betrachtung von Prognosefaktoren, die zwischen Tumoren im Kolon und Rektum unterscheidet, sowie die Ermittlung der jeweiligen Überlebensraten finden sich nur in wenigen Studien. Saito [44], Pfannschmidt [45], Iizasa [43], Lee [52], Higashiyama [49] führten eine entsprechende Differenzierung durch und konnten eine 5-Jahres Überlebensrate bei primärer Tumorlokalisation im Kolon zwischen 34,5% und 65,1% und zwischen 29,5% und 53,3% bei Lokalisation im Rektum ermitteln. In keiner Studie war die primär intestinale Tumorlokalisation ein signifikanter Prognosefaktor für das Überleben. Diese Beobachtungen decken sich mit unseren Ergebnissen.

DISKUSSION

Das tumorfreie Intervall ist definiert als die Zeit zwischen der Diagnosestellung des Primärtumors und der Feststellung pulmonaler Metastasen. Die Bedeutung des TFI als Prognosefaktor wird in der Literatur weiterhin sehr kontrovers diskutiert. Es finden sich nur wenige Studien, die bei Patienten mit pulmonal metastasiertem kolorektalem Karzinom eine Korrelation zwischen dem TFI und dem Überleben belegen. Rena et al. publizierten im Jahre 2002 eine Studie mit 80 Patienten mit pulmonalen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms und stellten fest, daß ein TFI über 36 Monate mit einem längeren Überleben assoziiert ist [59]. Auch Yedibela et al. fanden in einer retrospektiven Analyse von 153 Patienten ein besseres Überleben bei einem TFI > 36 Monate [61]. In unserer Studie fand sich in der multivariaten Analyse kein signifikanter Einfluss des zeitlichen Auftretens der Lungenmetastase auf das Überleben. Im Einklang mit unserer Beobachtung, dass das TFI kein Prognosefaktor des Überlebens darstellt, war auch der Nachweis, dass das Auftreten synchroner Metastasen nicht mit einem kurzen Überleben assoziiert ist. Statistische Fehlerquellen liegen hier in dem geringen Nachbeobachtungszeitraum, in der Kalkulation des tumorfreien Intervalls (große pulmonale Metastasen bestehen sicherlich seit wesentlich längerer Zeit als der Zeitpunkt der Diagnosestellung ergibt) und in der beliebigen Einteilung der Patienten in zwei Gruppen mit einem tumorfreien Intervall, das nur wenige Jahre auseinander liegt.

Adjuvante und neoadjuvante Therapiemaßnahmen beim kolorektalen Karzinom sind eine wichtige Säule in der Behandlung dieser Erkrankung. Nur wenige Studien untersuchten den Einfluss der Chemotherapie auf das Überleben beim metastasierten kolorektalen Karzinom. In der FIRE-1 Studie [62] konnte gezeigt werden, dass das modifizierte Irox Protokoll (Irinotecan = Topoisomerase I Inhibitor plus Oxaliplatin = alkylierendes Zytostatikum) keine überlegene Wirksamkeit verglichen zur hochdosierten 5-Fluorouracil (= Antimetabolit) / Folinsäure plus Irinotecan zeigt. In der FIRE-2 Studie [63] konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Cetuximab (= rekombinanter, monoklonaler, chimärer IgG1 Antikörper) zu CAPIRI (Capecitabin = Antimetabolit und Irinotecan) oder CAPOX (Capecitabin mit Oxaliplatin) wirksam und sicher in der ersten Behandlungslinie von metastasiertem, kolorektalem Karzinom ist. In keiner der Studien konnte ein Einfluss der adjuvanten und/oder neoadjuvanten Therapien auf das Überleben nachgewiesen werden [11],

DISKUSSION

[44], [46 - 7], [52], [49], [54], [56]. Wir untersuchten den Einfluß der adjuvanten und/oder neoadjuvanten Therapiemaßnahmen, die im Rahmen der Behandlung des Primärtumors angewandt wurden auf das Überleben der Patienten nach pulmonaler Metastasenresektion und fanden heraus, daß diese Maßnahmen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten. Das verlängerte mediane Überleben bei den Patienten, die keine adjuvante Therapie erhielten, erklärt sich dadurch, daß einer adjuvanten/neoadjuvanten Therapie in der Regel Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium zugeführt wurden. Bei geringer Patientenanzahl, sehr heterogenem Patientenkollektiv und vor allem der nicht differenzierten Betrachtung von Kolon- und Rektumkarzinomen sind unsere Ergebnisse statistisch nicht aussagekräftig.

Bei Patienten mit Pleurainfiltration fand sich ein signifikant schlechteres Überleben. Es kann vermutet werden, daß durch Einwachsen des Tumors in die Pleura Tumorzellen in Lymphgefäße infiltrieren und so eine weitere Metastasierung des Tumors auftritt.

Neben der Anzahl der Metastasen spiegelt auch der Durchmesser der Metastasen die Tumorlast wieder. In unserer Studie konnte jedoch weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse ein signifikanter Einfluss des Metastasendurchmessers auf das Überleben nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden Iizasa et al. (Cut off Wert 3cm) [43] sowie Vogelsang et al. (Cut off Wert 3,75cm) [54] eine Korrelation des Metastasendurchmessers zum Überleben. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist bei unterschiedlichen Cut-off Werten jedoch schwierig.

5. Zusammenfassung

Die pulmonale Metastasenresektion erweist sich auch in unserer Studie an einem selektionierten Patientengut als sicheres Verfahren. Das 5- und 10-Jahresüberleben nach radikaler Metastasenresektion sind in unserer Studie mit 33% und 21% hoch. Auch Patienten die wiederholt einer Metastasenresektion unterzogen wurden, haben ein gutes Überleben.

Als unabhängige negative Prognosefaktoren für das Überleben nach pulmonaler Metastasektomie ergeben sich in unserer Untersuchung die Radikalität des Eingriffs (R1/2), der Nachweis mediastinaler/hilärer Lymphknotenmetastasen, die Infiltration der Pleura parietalis durch die Tumormetastase sowie ein UICC Stadium des Primärtumors von III/IV.

Bei der differenzierten Betrachtung der Patienten mit Kolonkarzinom (mesenterialer venöser Abfluß) bzw. Rektumkarzinom (cavalärer venöser Abfluß) finden sich Unterschiede der Prognosefaktoren für das Überleben. Bei Patienten mit Kolonkarzinom sind die Radikalität der Metastasektomie, die Anzahl der pulmonalen Metastasen sowie die Pleurainfiltration unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben. Im Gegensatz dazu sind bei Patienten mit Rektumkarzinom der ASA-Score, die Radikalität der Metastasektomie sowie tumorbefallene mediastinale und hiläre Lymphknoten unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben.

Die Entfernung von mediastinalen und hilären Lymphknotenmetastasen stellt kein Routineverfahren im Rahmen der pulmonalen Metastasektomie dar. Durch den hier dargestellten Wert als unabhängiger Prognosefaktor bei Patienten mit metastasierten kolorektalen Tumoren und der geringen Morbidität, die sich für die Durchführung der Lymphadenektomie ergab sollte die Lymphadenektomie im Rahmen der Metastasektomie standardmäßig erfolgen.

Durch die systematische Lymphadenektomie ist ein erweitertes onkologisches Staging möglich und hilft Patienten mit einer schlechteren Prognose zu identifizieren

und zeitnah im Rahmen von kontrollierten Studien einer adjuvante Chemotherapie zuzuführen.

6. Literaturverzeichnis

1. Schiebler TH, S.W., Zilles K, *Anatomie*. Vol. 6. Auflage. 1995: Springer Verlag.
2. Batzler, W.U.G., K./ Hentschel, S./ Husmann, G./Kaatsch, P./ Katalinic, A./ Kieschke, J./ Kraywinkel, K./ Meyer,M./ Stabenow, R./ Stegmaier, C./ Bertz, J./ Haberland, J./ Wolf, and U., *Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch- Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.* 2008: Berlin: Robert Koch-Institut.
3. Lynch, H.T. and J.F. Lynch, *Genetics of colonic cancer*. Digestion, 1998. **59**(5): p. 481-92.
4. Bruns, P.D.m.C.J., *Gastrointestinale Tumoren*. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München, 2010: p. 320.
5. Hermanek, P., Jr., et al., *[Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group]*. Chirurg, 1994. **65**(4): p. 287-97.
6. Weinlechner, *Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung (Resektion der Rippen). Eröffnung der Brusthöhle und partielle Entfernung der Lunge*. Med Wschr, 1892. **32**: p. 590.
7. Divis, *Einbertrag zur Operativen, Behandlung der Lungengeschwulste*. Acta Chir Scand, 1927(62): p. 329-34.
8. Barney JD, C.E., *Adenocarcinoma of the kidney with metastases to the lung cured by nephrectomy and lobectomy*. J Urol, 1939(42): p. 269-76.
9. Blalock, *Recent advances in surgery*. N Engl J Med., 1944(231): p. 7.
10. Melloni, G., et al., *Prognostic factors and analysis of microsatellite instability in resected pulmonary metastases from colorectal carcinoma*. Ann Thorac Surg., 2006. **81**(6): p. 2008-13.
11. Moore, K.H. and B.C. McCaughan, *Surgical resection for pulmonary metastases from colorectal cancer*. ANZ J Surg., 2001. **71**(3): p. 143-6.
12. Zhang, G.Q., et al., *[Two patterns of mediastinal lymph node resection for non-small cell lung cancer of stage IIIA: survival analysis of 219 cases]*. Ai Zheng., 2007. **26**(5): p. 519-23.
13. Pfannschmidt, J., et al., *Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients*. Ann Thorac Surg, 2006. **81**(2): p. 448-54.
14. Inoue, M., et al., *Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma*. Ann Thorac Surg, 2004. **78**(1): p. 238-44.

-
15. Veronesi, G., et al., *Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(4): p. 967-72.
 16. Welter, S., et al., *Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **31**(2): p. 167-72.
 17. Wedding, U. and K. Hoffken, *Geriatric oncology*. Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 2000. **94**(2): p. 107-12.
 18. Wolters, U., et al., *ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome*. Br J Anaesth, 1996. **77**(2): p. 217-22.
 19. Wolters, U., et al., *[Risk evaluation in German clinics. Results of a survey]*. Chirurg, 2002. **73**(12): p. 1205-12.
 20. Sobin LH, W.C., *TNM classification of malignant tumors*. 2002, Berlin Heidelberg New York: Springer.
 21. Lee, J.H., et al., *Clinical usefulness of preoperative and postoperative chest computed tomography for colorectal cancer*. J Korean Soc Coloproctol., 2010. **26**(5): p. 359-64. Epub 2010 Oct 31.
 22. Loehe, F., et al., *Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy*. Ann Thorac Surg, 2001. **72**(1): p. 225-9.
 23. Naruke, T., K. Suemasu, and S. Ishikawa, *Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1978. **76**(6): p. 832-9.
 24. Alexander J, Haight C., *Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas*. Surg Gynecol Obstet. 1947 **85**(2): p. 129-46.
 25. Gold, P. and S.O. Freedman, *Demonstration of Tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques*. J Exp Med., 1965. **121**: p. 439-62.
 26. Roviello, F., et al., *[Preoperative serum levels of CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer]*. Minerva Chir., 1996. **51**(3): p. 133-9.
 27. Nonaka, M., et al., *Pre- and post-operative serum carcinoembryonic antigen in primary lung adenocarcinoma*. Ann Thorac Cardiovasc Surg., 2004. **10**(5): p. 281-4.
 28. H. Hauser, M.Z., A. Berger, F. Herbst, A. Heuberger, M. Klimpfinger, P. Lechner, H. Pfeifer, J. Karner-Hanusch, and B.T. H. J. Mischinger, J. Tschmelitsch, A. Tuchmann, *Kolorektales Karzinom*. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen, 2010. **2** p. 17.
 29. Schmiegel, W., et al., *[Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]*. Z Gastroenterol, 2008. **46**(8): p. 799-840.

-
30. Sargent, D., et al., *Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials*. J Clin Oncol., 2009. **27**(6): p. 872-7. Epub 2009 Jan 5.
 31. Andre, T., et al., *Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results*. Bull Cancer., 2006. **93**(Suppl 1): p. S5-9.
 32. Kabbinavar, F.F., et al., *Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial*. J Clin Oncol., 2005. **23**(16): p. 3697-705. Epub 2005 Feb 28.
 33. Fuchs, C.S., J. Marshall, and J. Barrueco, *Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study*. J Clin Oncol., 2008. **26**(4): p. 689-90.
 34. Saltz, L.B., et al., *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study*. J Clin Oncol., 2008. **26**(12): p. 2013-9.
 35. JA., E., *Treatise on tumors*. WB Saunders, Philadelphia, 1928. **3rd edn**.
 36. Paget, S., *The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889*. Cancer Metastasis Rev., 1989. **8**(2): p. 98-101.
 37. Compton, C.C., *Pathology report in colon cancer: what is prognostically important?* Dig Dis., 1999. **17**(2): p. 67-79.
 38. Kayser, *Analytical lung pathology* / K. Kayser S. New York, Editor. 1992 New York, Springer: Berlin – Heidelberg.
 39. *Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997. **113**(1): p. 37-49.
 40. Shiono, S., et al., *Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases*. Ann Thorac Surg., 2005. **79**(1): p. 278-82; discussion 283.
 41. Brister, S.J., et al., *Contemporary operative management of pulmonary metastases of colorectal origin*. Dis Colon Rectum., 1988. **31**(10): p. 786-92.
 42. Pfannschmidt, J., H. Dienemann, and H. Hoffmann, *Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(1): p. 324-38.
 43. Iizasa, T., et al., *Prediction of Prognosis and Surgical Indications for Pulmonary Metastasectomy From Colorectal Cancer*. The Annals of Thoracic Surgery, 2006. **82**(1): p. 254-260.

-
44. Saito, Y., et al., *Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment*. J Thorac Cardiovasc Surg., 2002. **124**(5): p. 1007-13.
 45. Pfannschmidt, J., et al., *Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: Experiences in 167 patients*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2003. **126**(3): p. 732-739.
 46. Kanemitsu, Y., et al., *Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer*. British Journal of Surgery, 2004. **91**(1): p. 112-120.
 47. Watanabe, I., et al., *Prognostic factors in resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer*. British Journal of Surgery, 2003. **90**(11): p. 1436-1440.
 48. Kobayashi, K., M. Kawamura, and T. Ishihara, *Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1999. **118**(6): p. 1090-6.
 49. Higashiyama, M., et al., *Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: the importance of prethoracotomy serum carcinoembryonic antigen as an indicator of prognosis*. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **51**(7): p. 289-96.
 50. Ike, H., et al., *Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up*. Dis Colon Rectum, 2002. **45**(4): p. 468-73; discussion 473-5.
 51. Kayser, K., et al., *Primary colorectal carcinomas and their intrapulmonary metastases: clinical, glyco-, immuno- and lectin histochemical, nuclear and syntactic structure analysis with emphasis on correlation with period of occurrence of metastases and survival*. APMIS, 2002. **110**(6): p. 435-46.
 52. Lee, W.S., et al., *Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival*. Int J Colorectal Dis, 2007. **22**(6): p. 699-704.
 53. Sakamoto, T., *Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer*. Chest Journal, 2001. **119**(4): p. 1069-72.
 54. Vogelsang, H., et al., *Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer*. Br J Surg, 2004. **91**(8): p. 1066-71.
 55. Wang, C.Y., et al., *Pulmonary resection for metastases from colorectal adenocarcinomas*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 2002. **65**(1): p. 15-22.
 56. Headrick, J.R., et al., *Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer*. Ann Thorac Surg, 2001. **71**(3): p. 975-9; discussion 979-80.
 57. Abrams, H.L., R. Spiro, and N. Goldstein, *Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases*. Cancer., 1950. **3**(1): p. 74-85.

-
58. Okumura, S., et al., *Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg., 1996. **112**(4): p. 867-74.
 59. Rena, O., et al., *Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience*. Eur J Cardiothorac Surg., 2002. **21**(5): p. 906-12.
 60. Thomas, G.D., et al., *Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma*. J Clin Pathol., 1983. **36**(4): p. 385-91.
 61. Yedibela, S., et al., *Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients*. Ann Surg Oncol, 2006. **13**(11): p. 1538-44.
 62. Fischer von Weikersthal, L., et al., *Phase III trial of irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid versus irinotecan plus oxaliplatin as first-line treatment of advanced colorectal cancer*. Eur J Cancer, 2011. **47**(2): p. 206-14.
 63. Moosmann, N., et al., *Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104--a randomized trial of the German AIO CRC study group*. J Clin Oncol, 2011. **29**(8): p. 1050-8.

7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

7.1 Tabellen

Tab. 1:	Einteilung gemäß der ASA-Klassifikation [19]	14
Tab. 2:	UICC-Stadium Einteilung von 2009	15
Tab. 3:	Lokalisation des Primärtumors.....	28
Tab. 4:	Lokalisation der Rektumkarzinome.....	29
Tab. 5:	Begleitende Tumore.....	31
Tab. 6:	Dauer des TFI bei Patienten mit Kolonkarzinom, Rektumkarzinom und im Gesamtkollektiv.....	32
Tab. 7:	Verteilung der Patienten in Bezug auf das CEA.....	33
Tab. 8:	Adjuvante Therapie nach Primärtumoroperation im Gesamtkollektiv.....	33
Tab. 9:	Häufigkeit der Rezidiveingriffe	34
Tab. 10:	Operationszeit und Aufenthaltsdauer	34
Tab. 11:	Radikalität der Metastasenresektionen bei den 171 Patienten	35
Tab. 12:	Operationsverfahren in Abhängigkeit der Lokalisation des Primärtumors.....	36
Tab. 13:	Erweiterte Resektionen, Verteilung und Häufigkeit	37
Tab. 14:	Pathologische Lymphknoten in der Computertomographie.....	38
Tab. 15:	Pathologische mediastinale Lymphknoten in der Computertomographie	38
Tab. 16:	Pathologische hiläre Lymphknoten in der Computertomographie.....	39
Tab. 17:	Auftreten von Komplikationen bei Lymphadenektomie	41
Tab. 18:	Verteilung des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Metastasenanzahl	42
Tab. 19:	Verteilung des Gesamtkollektivs in Bezug auf den Metastasendurchmesser in cm.	43

Tab. 20:	Verteilung des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Lokalisation der Metastase.....	44
Tab. 21:	Verteilung des Gesamtkollektivs in Bezug auf das Auftreten der Metastasen	44
Tab. 22:	Verteilung des Gesamtkollektivs in Bezug auf die Anzahl der Lungenmetastasenoperationen	45
Tab. 23:	Einfluss von Patientencharakteristika auf das Überleben im Gesamtkollektiv	46
Tab. 24:	Einfluss des Primärtumorstadiums auf das Überleben im Gesamtkollektiv	48
Tab. 25:	Einteilung der Patienten unter Berücksichtigung des Metastasierungsweges	51
Tab. 26:	Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben.....	54
Tab. 27:	Einfluss des Operationsverfahrens auf das Überleben.	57
Tab. 28:	Einfluss des thorakalen Lymphknotenbefalls auf das Überleben bei Patienten mit Lymphadenektomie (Alle Patienten mit Lymphadenektomie, n=88)	59
Tab. 29:	Einfluss der Metastasencharakteristika auf das Überleben im Gesamtkollektiv	60
Tab. 30:	Einfluss der Anzahl der Lungenmetastasenoperationen auf das Überleben im Gesamtkollektiv.....	61
Tab. 31:	Einfluss der untersuchten Parameter auf das Überleben nach Metastasenresektion in der univariaten Analyse.....	63
Tab. 32:	Einfluss der untersuchten Parameter auf das Überleben nach Metastasenresektion in der multivariaten Analyse.....	64
Tab. 33:	Ergebnisse der univariaten Analyse in Hinblick auf den Einfluss der erhobenen Parameter im R0- Kollektiv	66
Tab. 34:	Einfluss der untersuchten Parameter auf das Überleben nach Metastasenresektion in der multivariaten Analyse.....	67
Tab. 35:	pT-Stadien (Tumorausbreitung).....	89
Tab. 36:	pN-Stadien (Nodalstatus).....	90
Tab. 37:	pM-Stadien (Fernmetastasierung)	90
Tab. 38:	G-Stadien (histologischer Differenzierungsgrad).....	91

7.2 Abbildungen

Abb. 1: Anatomie des Dickdarms [1]	16
Abb. 2: Drainagewege des Kolon- und Rektumkarzinoms.....	17
Abb. 3: Schnittführung bei anterolateraler Thorakotomie.....	20
Abb. 4: Atypische Resektion, Lobektomie, Manschettenlobektomie.	21
Abb. 5: Regionale Lymphknotenstationen modifiziert nach Naruke et al. [24].....	22
Abb. 6: Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv	30
Abb. 7: Altersverteilung im Gesamtkollektiv	30
Abb. 8: Einteilung der Patienten nach der ASA-Klassifikation	31
Abb. 9: Operationsverfahren im Gesamtkollektiv.....	35
Abb. 10: Einfluss des Nodalstatus des Primärtumors auf das Überleben im Gesamtkollektiv	49
Abb. 11: Einfluss des UICC-Stadiums des Primärtumors auf das Überleben im Gesamtkollektiv	49
Abb. 12: Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das Überleben im Gesamtkollektiv	50
Abb. 13: Einfluss der Primärtumorlokalisation auf das Überleben im Gesamtkollektiv	51
Abb. 14: Einfluss des tumorfreien Intervalls auf das Überleben im Gesamtkollektiv TFI <12 Monate vs. TFI ≥12 Monate	52
Abb. 15: Einfluss vom Tumormarker CEA auf das Überleben im Gesamtkollektiv.....	53
Abb. 16: Einfluss der Operationsradikalität auf das Überleben.....	55
Abb. 17: Einfluss der Pleurainfiltration auf das Überleben im Gesamtkollektiv.	56
Abb. 18: Einfluss der Lymphadenektomie auf das Überleben	58
Abb. 19: Einfluss der Lymphknotenlokalisation auf das Überleben bei allen Patienten mit Lymphadenektomie.	59
Abb. 20: Einfluss der Metastasenanzahl (1 vs. ≥2) auf das Überleben im Gesamtkollektiv.....	61

7.3. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists
bzw.	beziehungsweise
CEA	Karzinoembryonales Antigen
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
EGFR	Epidermal-Growth-Factor-Receptor
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
IRLM	Internationale Registerzentrum für Lungenmetastasen
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
PET	Positronenemissionstomographie
Tab.	Tabelle
TFI	Tumorfrees Intervall
Tis	Carcinoma in situ
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus

7.4. Anhang 1: TNM-Klassifikation

7.4.1 pT-Stadien (Tumorausbreitung)

pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumorinfiltration der Submucosa
pT2	Tumorinfiltration der Muscularis propria
pT3	Tumorinfiltration durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes, perikolisches oder perirektales Gewebe
pT4	Tumor infiltriert in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
pT4a	Tumor perforiert viszerale Peritoneum
pT4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

Tab. 35: pT-Stadien (Tumorausbreitung)

7.4.2 pN-Stadien (Nodalstatus)

pNx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in 1 bis 3 regionalen Lymphknoten
pN1a	Metastasen in 1 regionalen LK
pN1b	Metastasen in 2 bis 3 regionalen LK
pN1c	Tumorknotchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nichtperitonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionalen LK-Metastasen
pN2	Metastasen in 4 oder mehr regionalen Lymphknoten
pN2a	Metastasen in 4 bis 6 regionalen LK
pN2b	Metastasen in 7 oder mehr regionalen LK

Tab. 36: pN-Stadien (Nodalstatus)

7.4.3 pM-Stadien (Fernmetastasierung)

pMx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen
pM1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionare LK)
pM1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Tab. 37: pM-Stadien (Fernmetastasierung)

7.4.4 G-Stadien (histologischer Differenzierungsgrad)

Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	gering differenziert
G4	undifferenziert

Tab. 38: G-Stadien (histologischer Differenzierungsgrad)